

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК: 616-021.5-002:577.115+616-003.215

**ОСОЧУК
СЕРГЕЙ СТЕФАНОВИЧ**

**“РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ В
РЕАКТИВНОСТИ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ
РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССОВ”**

(Экспериментально-клиническое исследование)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

по специальностям 14.00.10. - инфекционные болезни, 03.00.04 - биохимия

Витебск, 2006

Работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научные консультанты: Косинец Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заместитель премьер-министра Республики Беларусь;
Конева Наталья Юрьевна, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической биохимии УО «Витебский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: Сачек Марина Михайловна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Таганович Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет»;

Буко Вячеслав Ульянович, доктор медицинских наук, профессор, ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», заведующий лабораторией.

Оппонирующая организация: УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится «9» февраля 2007г. в 14⁰⁰ часов (аудитория 503) на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.01 в УО «Витебский государственный медицинский университет» по адресу: 210023 г. Витебск, проспект Фрунзе, д. 27, E.mail: admin@vgmu.vitebsk.by, телефон 37-00-30, факс 37-21-07.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Автореферат разослан «___» _____ 200__ г.

Ученый секретарь
Совета Д 03.16.01 по защите диссертаций
доктор медицинских наук



Сачек М.М.

Общая характеристика работы

История человеческой цивилизации тесно связана с инфекционными заболеваниями, которые были и остаются основной причиной смертности народонаселения. Ежегодные экономические потери, высокие показатели летальности, неудовлетворительные результаты лечения, увеличение сроков пребывания больных в стационаре составляют значительную проблему медицины (Ефименко Н.А. и соавт. 2004; Чернов В.Н. и соавт. 2004; А.Н.Косинец 1992; М.Г.Сачек, В.В.Аничкин 1986). До 30% больных с хирургической патологией страдают различными гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями. Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений при плановых операциях в среднем составляет 6,5%, что является причиной 12% летальных исходов после плановых и 27% после экстренных операционных вмешательств (Ефименко Н.А. и соавт. 2004). Одним из наиболее часто встречаемых в хирургической практике заболеваний является острый аппендицит. Количество больных с острым аппендицитом составляет 20-50% от всех пациентов хирургического профиля. Частота осложнений этой интраабдоминальной инфекции составляет от 32,6 до 43%, общая частота осложнений после аппендэктомии составляет 4,2-16,2%, достигая 32,3% у больных старше 50 лет (Корочкин С.Б. 2006). Имеется достоверная зависимость возраста, давности заболевания, и осложнений операционных вмешательств, также установлено достоверное различие протекания интраабдоминальной инфекции у мужчин и женщин среднего возраста (Корочкин С.Б.2006). Сформировавшаяся к настоящему времени система профилактики и лечения госпитальных хирургических инфекций, помимо адекватного хирургического вмешательства, включает соблюдение правил асептики и антисептики, противоэпидемиологические мероприятия, рациональную антибиотикопрофилактику и антибиотикотерапию, ограничение необоснованной антибиотикотерапии (Ефименко Н.А. и соавт. 2004). К сожалению, эта система не учитывает патогенетических особенностей развития осложненной интраабдоминальной инфекции. В тоже время трудности, связанные с разрешением проблемы осложненной интраабдоминальной инфекции во многом обусловлены ее полиэтиологичностью и многофакторностью (Костюченко К.В. 2004; Л.В.Конюхова и соавт.,1991; С.М.Луценко и соавт.,1981; Д.Ф.Перфильев, 1984; E.L.Heck et al., 1975; V.Migliori et al., 1984; J.W.Alexander, R.A.Good,1974). Не вызывает сомнения причастность липидного обмена к возникновению и протеканию инфекционных воспалительных процессов (перекисное окисление липидов (ПОЛ), синтез эйкозаноидов, стероидных гормонов). Липопроотеины высокой плотности (ЛПВП) и фермент

лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ) играют центральную роль в обмене липопротеинов, активно участвуют в инфекционном воспалительном процессе (Shen P. et al. 1993; Pfaller B. et al. 1992; Lamping N. et al. 1996; Куш А.А. и соавторы 1975; Vosbeck et al. 1990 и др.). Несомненными являются факты взаимодействия ЛПВП с бактериальными липополисахаридами (ЛПС) (J. Henk Van Leeuwen et al. 2001), острофазными белками, регуляции начальных этапов воспалительного процесса (Feingold K.R. et al., 1992; Jarstrand C. et al. 1990; Egesbo G.B. et al. 1994 и др.) и участия в регуляции выработки ряда цитокинов (Панин Л.Е. и соавт. 1987, 1992; Cue J.I. et al. 1994 и др.); регуляции продукции и активности глюкокортикоидов (В.Н.Титов 1993; Berg A.L. et al. 1994; Mendel C.M. et al. 1991 и др.). Вероятно, из-за высокой вариабельности состава ЛПВП результаты исследований, излагаемые в литературных источниках, не позволяют однозначно трактовать роль ЛПВП в инфекционных процессах. Кроме того, в научной литературе практически отсутствуют сведения о роли ЛПВП в осложненных интраабдоминальных инфекциях. Остаются непонятными механизмы взаимодействия ЛПВП с эндокринной системой (тироидные гормоны, глюко- и минералокортикоиды, катехоламины), с системой гемостаза, роль ЛПВП в процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ). Установление роли ЛПВП в патогенезе инфекционных воспалительных процессов позволит раскрыть принципиально новые механизмы патогенеза и разработать методы профилактики и лечения инфекционных воспалительных процессов.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о необходимости и перспективности изучения роли ЛПВП в развитии интраабдоминальных инфекций.

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационная работа являлась частью плана НИР Витебского государственного медицинского университета по темам: «Экспериментально-клиническое обоснование и внедрение технологий коррекции метаболизма при дислиппротеинемиях» (№ госрегистрации 1996252, 03.1996-11.2000); «Исследование состава и функциональной активности ЛПВП при патологических процессах» (№ госрегистрации 20012908, 01.2001-12.2003); «Разработка алгоритма обследования, диагностики и коррекции гиперлипотеинемий различного генеза» (№ госрегистрации 2004351, 02.01. 2004 – 30.12. 2006). Выполнен проект Белорусского фонда фундаментальных исследований по теме № Б99-150 «Роль липопротеинов высокой плотности в развитии и ре-

гуляции воспалительного процесса» (№ госрегистрации 19983270, 01.04.2000-31.03.2001).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить роль липопротеинов высокой плотности при инфекционных воспалительных процессах в эксперименте и у больных людей.

Задачи исследования:

1. Исследовать реактивность липидтранспортной системы (ЛТС) и гормонального статуса крови при экспериментальном перитоните и септицемии.
2. Изучить функциональную активность ЛПВП и изменения липидного профиля тканей при экспериментальном перитоните и септицемии.
3. Исследовать реактивность ЛТС и гормонального статуса крови при развитии интраабдоминальной инфекции у людей.
4. Изучить функциональную активность ЛПВП при развитии интраабдоминальной инфекции у людей.
5. Разработать биохимические критерии для оценки течения и прогноза инфекционного воспалительного процесса.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые установлены различия реактивности ЛТС, функциональной активности ЛПВП, изменений гормонального спектра крови и действия адренокортикотропного гормона (АКТГ) на надпочечники при экспериментальном перитоните и септицемии. Различия следующие: увеличение липолитической продукции ЛПВП, рост их функциональной активности при экспериментальном перитоните и противоположно-направленные изменения при септицемии; более высокое содержание тиреоидных гормонов и связанного с ЛПВП кортизола при септицемии; более высокое, чем при септицемии, содержание холестерина в надпочечниках в ранние сроки развития перитонита, а также противоположно-направленные изменения в поздние сроки инфекционного воспалительного процесса. Практическая значимость полученных результатов - установление новых патогенетических механизмов развития перитонита и септицемии и в необходимость дифференцированного подхода к разработке способов мониторинга и лечения интраабдоминальной инфекции и септицемии.
2. Впервые установлено, что при экспериментальной интраабдоминальной инфекции и септицемии модифицируется функциональная активность

ЛПВП, что приводит к изменению транспорта полиненасыщенных, в том числе и эссенциальных, жирных кислот, модификации доставки холестерина надпочечникам и связывании кортизола. Определены механизмы ограничения использования арахидоновой кислоты, как предшественника провоспалительных простаноидов, которые заключаются в поставке в кровоток избытка дигомо- γ -линоленовой кислоты (ДГЛК) (20:3) и этерификации полиненасыщенных жирных кислот в Sn-1 положении экспортируемых печенью фосфолипидов. Практическая значимость полученных результатов заключается в установлении новых патогенетических механизмов ограничения активности интраабдоминальной инфекции и септицемии у резистентных к воспалению животных. На основании полученных данных возможна разработка новых способов коррекции активности инфекционных воспалительных процессов.

3. Впервые установлено, что реакция ЛТС на неосложненную интраабдоминальную инфекцию у людей имеет возрастные и половые отличия. У мужчин в возрасте 22-35 лет увеличивается функциональная активность ЛПВП за счет увеличения количества апо-А1 и роста активности ЛХАТ. У мужчин в возрасте 36-60 лет угнетается функциональная активность ЛПВП за счет снижения активности ЛХАТ и антиоксидантной активности ЛПВП. У женщин в возрасте 21-35 лет снижается функциональная активность ЛПВП за счет снижения содержания апо-А1 и активности ЛХАТ, однако активируется липолитическая продукция ЛПВП. У женщин в возрасте 36-55 лет угнетается функциональная активность ЛПВП, что выражается в снижении активности ЛХАТ. У лиц обоего пола выявлены признаки нарастания дефицита эссенциальных жирных кислот. Практическая значимость полученных результатов заключается в установлении отличий функциональной активности ЛПВП у мужчин и женщин при неосложненной интраабдоминальной инфекции, что говорит о необходимости дифференцированного подхода к их лечению. Выявленный дефицит эссенциальных жирных кислот может быть одной из причин способных привести к развитию тромбозов при интраабдоминальных инфекциях, что позволяет разработать их профилактики.

4. При осложненной интраабдоминальной инфекции изменяется структура липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП, что нарушает их нормальный рецепторно-опосредованный захват клетками, приводит к развитию гиперлипидемии (ГЛП) атерогенного типа, снижению активности ЛХАТ и активности обратного транспорта ХС, что при благоприятном исходе завершается репарацией повреждений клеточных мембран. При неблагоприятном исходе осложненной интраабдоминальной инфекции отмечается снижение активности липолитической продукции ЛПВП в сочетании со снижением содержания ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, что может явиться причи-

ной нарушения поставки ХС надпочечникам и развития терминального снижения содержания кортикостероидов. Практическая значимость полученных результатов заключается в установлении клинико-лабораторного критерия неблагоприятного исхода осложненной интраабдоминальной инфекции и возможности разработки способов профилактики неблагоприятных исходов осложненной интраабдоминальной инфекции.

5. Впервые установлено, что ЛТС участвует во всех этапах развития как неосложненной, так и осложненной интраабдоминальной инфекции. При неосложненной интраабдоминальной инфекции активируется продукция ЛПВП, увеличивается их функциональная активность за счет активации ЛХАТ и БПЭХ. У крыс активность ЛХАТ модулируется сфингомиелином (СФМ), что приводит к разделению ЭХС на 2 пула. У человека изменение активности ЛХАТ связано с изменением концентрации апо-АI, отмечен дефицит эссенциальных ПНЖК разной степени выраженности. При осложненной интраабдоминальной инфекции снижается продукция ЛПВП и их функциональная активность, прекращается обратный транспорт ХС. Практическая значимость полученных результатов заключается в возможности разработки новых способов модификации активности ЛПВП изменением содержания СФМ.

Личный вклад соискателя

Работа выполнялась автором на базе ЦНИЛ и кафедры общей и клинической биохимии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Набор клинического материала осуществлялся в 1-м и 2-м хирургических отделениях Витебской областной клинической больницы на базе Республиканского центра «Инфекция в хирургии» (руководитель профессор А.Н. Косинец), в 1-м хирургическом отделении 3-й городской больницы. Часть биохимических исследований была выполнена в биохимической лаборатории Клинической больницы Витебского отделения Белорусской железной дороги и Витебском Республиканском липидно-диагностическом центре. Автором проанализировано более 600 литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Проведен статистический анализ результатов, на основании которого сформулированы выводы.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены: на X съезде Белорусского общества физиологов (Минск, 2001г.), 8-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2001г.), на итоговых научно-практических конференциях и сессиях

ВГМУ (1999-2005), выносились на пленарные заседания итоговых научно-практических конференций ВГМУ (2003, 2005).

Опубликованность результатов

Основные положения диссертации опубликованы в 44 работах, из них 27 статей в рецензируемых журналах, в том числе 21 входящих перечень журналов ВАК Беларуси и 5 ВАК Российской Федерации для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций; 17 тезисов конференций и статей в рецензируемых сборниках научных трудов.

Опубликованные материалы занимают 11,7 авторских листа. Подготовлена и утверждена в Министерстве Здравоохранения Республики Беларусь (12 сентября 2006 г. № 070-0806) 1 инструкция на метод: «Метод прогнозирования развития гиперлиппротеинемий».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 200-х страницах текста. Полный объем диссертации 408 страниц. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 7 глав, заключения и приложения. Работа содержит 122 таблицы, 17 рисунков (8 страниц) и 19 страниц приложений. Список использованных источников включает 632 статьи, из них 48 отечественных и 584 иностранных работы. Список авторских публикаций составляет 44 работы.

Основное содержание работы

Материалы и методы исследований

Работа состоит из экспериментальной и клинической частей. Экспериментальная часть проводилась на 120-ти белых беспородных крысах-самцах, подобранных по возрасту, со средней массой тела 180-200 гр.

Для проведения клинической части работы обследованы 131 человек. Из них для исследования забиралась кровь у 43-х мужчин и женщин, больных неосложненной интраабдоминальной инфекцией (острым аппендицитом, осложненным местным перитонитом), а так же у 35-ти больных с осложненной интраабдоминальной инфекцией (гнойный перитонит). Контролем служили 53 здоровых человека.

Структура эксперимента на животных

Для моделирования перитонита внутрибрюшинно, а для моделирования септицемии - в хвостовую вену белых лабораторных крыс вводили по 4

млрд. микробных тел *E.coli* (штамм О-26). Через 6 часов после введения микроорганизмов у всех животных развивались симптомы воспалительного процесса: вялость, заторможенность, отказ от пищи, учащенное дыхание, вздутие живота. В крови определялся лейкоцитоз. Морфологические изменения брюшины подтверждали наличие перитонита, а при септицемии из крови высевался введенный возбудитель.

Экспериментальных крыс умерщвляли декапитацией под эфирным наркозом через 4, 7, 24 и 48 часов после введения микробной взвеси. Кровь забиралась в «цитратные» пробирки. Плазму крови собирали в пластиковые пробирки и хранили до обработки в морозильной камере при -20°C . Печень и кишечник отмывали забуференным физраствором (рН 7,4) и хранили до обработки в жидком азоте. Надпочечники после изъятия до обработки хранили при температуре жидкого азота.

Исследуемые в эксперименте показатели

В плазме крови крыс определяли ОХС, ХС ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, ТГ, белок ЛПВП, спектр жирных кислот ЛПВП, общие фосфолипиды (ФЛ) ЛПВП, фосфолипидный спектр ЛПВП, жирнокислотный спектр ЛФ, сфингомиелинов (СФМ), ФХ, ФЭА, ПГФ, ЭХС, активность ЛХАТ, содержание ТЗ, Т4, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), кортизола плазмы, кортизола ЛПВП.

В надпочечниках определяли спектр фосфолипидов (ЛФ, СФМ, ФХ, ФЭА), содержание ХС, спектр жирных кислот индивидуальных классов ФЛ (ЛФ, СФМ, ФХ, ФЭА).

В микросомах печени определяли спектр фосфолипидов (лизофосфатиды (ЛФ), СФМ, фосфатидилхолины (ФХ), фосфатидилэтаноламины (ФЭА)), спектр жирных кислот индивидуальных классов фосфолипидов (ЛФ, СФМ, ФХ, ФЭА, ПГФ).

Структура клинических исследований

Обследованные больные разделены на 2 группы:

1. Больные неосложненной интраабдоминальной инфекцией (острый аппендицит).
2. Больные интраабдоминальной инфекцией, осложненной разлитым гнойным перитонитом.

В первой группе, согласно рекомендациям, выработанным на симпозиуме по возрастной физиологии (Бунак В.В. 1965), больные и доноры разделены на группы первого и второго периодов зрелого возраста, а так же по полу. Кровь больных забиралась в «цитратные» пробирки при поступлении в клинику (до операционного вмешательства), на 3-е и 7-е сутки после операции. Тромбо-

циты выделяли добавлением АДФ с последующим центрифугированием. Липидную фракцию тромбоцитов выделяли смесью хлороформ: метанол (2:1), барбатиrowали азотом и до обработки запаивали в стеклянные ампулы, хранившиеся в морозильной камере при -20°C . Плазму разливали на алиquotы и до обработки хранили в пластиковых пробирках при -20°C .

Во второй группе обследовано 35 больных обоего пола. В связи с отсутствием достоверных отличий исследованных показателей в зависимости от возраста и пола обследованные больные не разделялись на группы по полу и возрасту. В качестве контроля использовалось 53 здоровых доноров одного пола и возраста. Кровь забиралась в чистые сухие пробирки и до получения сгустка выдерживалась в холодильнике 10 минут при 4°C . Форменные элементы удаляли центрифугированием в течение 15 минут при 1500 оборотах. Сыворотку до обработки хранили при -20°C . Забор крови осуществляли на 3-е, 7-е и 10-е и 14-е сутки после операционного вмешательства.

Исследуемые в клинической части показатели

В плазме крови определяли: содержание общего белка; общие липидов, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ, общего белка и липидов ЛПВП, индекс атерогенности, количество ЭХС ЛПВП, СХС ЛПВП, апо-АI, апо-В, активность ЛХАТ, активность белков переносящих эфиры холестерина (БПЭХ), количество общих ФЛ ЛПВП, спектр ФЛ ЛПВП, спектр жирных кислот (ЖК) ЛПВП, антиоксидантную активность ЛПВП, ЖК спектр ФХ, ЭХС, количество холестерина ЛПВП₃, ЖК спектр ЛПВП₃, антиоксидантную активность ЛПВП₃, ХС ЛПВП₂, содержание ТЗ, Т4, ТТГ, кортизола плазмы, кортизола ЛПВП, эстрадиола, прогестерона.

В тромбоцитах определяли: спектр фосфолипидов (ЛФ, СФМ, ФХ, ФЭА); спектр жирных кислот.

Использованные методы исследований

ОХС плазмы, сыворотки крови, ЛПВП, надпочечников определяли наборами фирмы Cormay-Diana (Польша-Беларусь). Наборы этой же фирмы использовались для определения количества ТГ. Холестерин ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали математически (Rifling, B. 1970). ЛПВП выделяли методом, описанным Н.В. Перовой 1983. Выделение ЛПВП₃ проводили с использованием полиэтиленгликоля 20000 (С.В. Никитин и соавторы 1992). ЭХС и СХС определяли с использованием дигитонина (В.В.Меньшиков 1987). Общие фосфолипиды ЛПВП определяли по неорганическому фосфату (А.А. Покровский 1969). Белок ЛПВП определяли спектрофотометрически при длине волны 295 нм. Фосфолипиды разделяли двумерной тонкослойной хроматографией (Кейтс М. 1975), глицероли-

пиды и ЭХС разделяли мономерной тонкослойной хроматографией (Буко В.У. 1977). Количественное определение фосфолипидных классов проводили по неорганическому фосфату (Vaskowsky V.E. et al. 1975). Спектр жирных кислот в исследуемом материале исследовали на газовом хроматографе ЦВЕТ 500М с использованием колонки набитой реоплексом 400 (Буко В.У. 1977). Активность ЛХАТ исследовали коммерческими наборами Immupotech (Чехия). Количество кортизола крови и ЛПВП, а так же Т₃, Т₄, тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и ТТГ определяли радиоиммунологическими наборами “Хозрасчетного опытного производства Института биоорганической химии Академии наук Беларуси”. Общий белок и общие липиды плазмы крови определяли с помощью наборов коммерческой фирмы Анализ-Х (БГУ). Содержание апо-А1 и апо-В белков определяли электрофоретически наборами фирмы Сопмау-Diana. Активность белков, переносящих эфиры холестерина (БПЭХ), определяли по методу Phoebe E. Fielding (1983). Антиоксидантную активность оценивали по методу Г.И. Клебанова и соавторов (1988). Для исследования надпочечников извлеченные железы гомогенизировались в смеси хлороформ-метанол (2:1). Микросомальный аппарат печени и кишечника выделяли низкоскоростным центрифугированием в присутствии 40мМ CaCl₂ (Baker, S. 1973). Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 5.0.

1. Реактивность ЛТС и состояние липидного состава тканей при экспериментальной интраабдоминальной инфекции и септицемии

1.1. Реакция ЛТС на инфекционный воспалительный процесс в зависимости от способа введения *E.coli*

Через 4 часа после внутрибрюшинного введения *E.coli* крысам (рисунок 1), увеличивалась концентрация ОХС на 11,6% за счет роста ХС ЛПВП на 12,2%. Содержание ТГ снижалось на 27,2%. Через 7 часов увеличение содержания ОХС составило 15,6%, и обуславливалось увеличением концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПВП ($p=0,023$, $p=0,023$ соответственно). Концентрация ТГ оставалась сниженной ($p=0,018$). Через 24 часа содержание ОХС плазмы оставалось повышенным ($p=0,03$) за счет ХС ЛПНП ($p=0,018$). По сравнению с предыдущим сроком исследования, содержание ТГ плазмы возрастало ($p=0,002$). Концентрация ХС ЛПВП нормализовалась. Через 48 часов увеличение ОХС составило 21,8% за счет наибольшего роста ХС ЛПНП (97,9%). Содержание ТГ и ХС ЛПОНП не отличалось от интактных животных. Таким образом, через 4 и 7 часов воспалительного процесса растет активность ли-

политической продукции ЛПВП. Активация макрофагов с последующей продукцией провоспалительных цитокинов снижает активность ЛПВП и задерживает ХС в составе ЛПНП.

Через 4 часа после инициации септицемии (рисунок 1) содержание ОХС плазмы снижалось ($p=0,027$) за счет падения концентрации ХС ЛПВП ($p=0,034$). Остальные показатели ЛТС не отличались от интактных животных.

Через 7 часов содержание ОХС имело лишь тенденцию к снижению по сравнению с контролем ($p=0,07$). ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП и ТГ были снижены

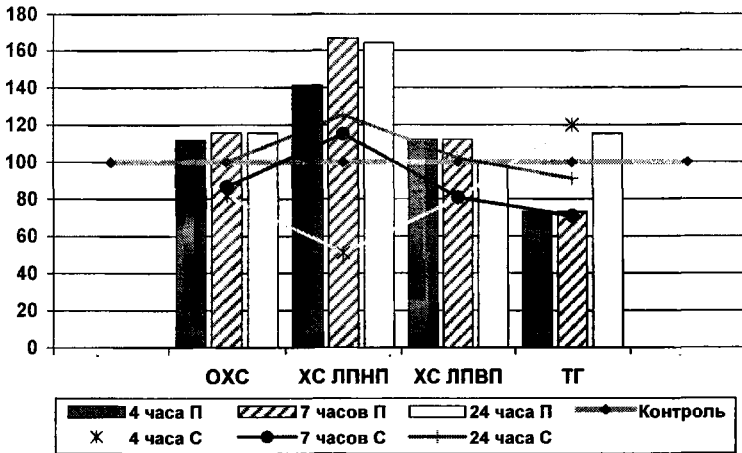


Рисунок 1 – Липидный профиль крови при перитоните (П) и септицемии (С) в эксперименте на крысах

($p=0,018$, $p=0,02$, $p=0,02$ соответственно).

Через 24 часа исследуемые показатели возвращались к значениям интактных животных.

Через 48 часов повторно снижалось содержание ОХС за счет ХС ЛПВП ($p=0,005$, $p=0,002$ соответственно). Таким образом, при инициации перитонита активируется липолитическая продукция ЛПВП.

При септицемии активация липолиза отмечена только через 7 часов после введения *E.coli*.

1.2. Реакция липидного спектра надпочечников на инфекционный воспалительный процесс в зависимости от способа введения *E.coli*

Через 4 часа после в/брюшинного введения *E.coli* в надпочечниках увеличивалось содержание ЛФ ($p=0,045$) и падало ФХ ($p=0,036$), что может объ-

ясняться активацией ФЛ- A_2 . ЛФ могут препятствовать образованию комплекса G-белков с рецепторами (Проказова Н.В. и соавторы 1998), что может привести к снижению активности ц-АМФ-зависимого пути и переход на Ca^{++} -зависимый путь регуляции АКГГ выработки кортикостероидов. Вероятно, наблюдаемые изменения вызваны ростом потребности в ХС для синтеза кортикостероидов, что подтверждается ростом содержания ХС в надпочечниках ($p=0,017$). Через 7 часов отмечена лишь тенденция к росту количества ЛФ ($p=0,063$), падению ФХ ($p=0,096$), что может свидетельствовать о снижении притока ХС к надпочечникам и о падении активности фосфолипазы A_2 (ФЛ- A_2). Данное предположение подтверждается имеющимся снижением содержания ХС ($p=0,032$). ХС имеет большее сродство к СФМ, чем к глицерофосфолипидам и особенно активно взаимодействует с насыщенными ЖК цепями (Т.Ж. McIntosh и соавторы 1992). Исследование спектра ЖК СФМ показало рост содержания ПНЖК за счет ДГЛК (C20:3) ($p<0,0001$), что говорит о снижении взаимодействия ХС и СФМ в мембранах надпочечников. Изменения могут быть связаны с ростом секреции кортизола, концентрация которого, связанного с ЛПВП, увеличивалась на 157%.

Через сутки содержание ХС надпочечников оставалось сниженным ($p=0,003$), что, как и ранее, обусловлено увеличенной секрецией глюкокортикоидов в кровь (содержание кортизола, связанного с ЛПВП, увеличено на 355,3%). В спектре ФЛ и составе их ЖК происходили изменения, свидетельствующие о сниженной активности ФЛ- A_2 (отсутствие достоверного роста ЛФ, высокая сумма ПНЖК в СФМ).

Через 48 часов спектр ФЛ надпочечников не отличался от предыдущего срока исследования. Содержания ФХ снижалось ($p=0,03$), а полиглицерофосфатидов (ПГФ) возрастало ($p=0,047$). Количество ХС оставалось сниженным ($p=0,03$). Сниженное содержание ФХ, как и ранее, вероятно, обусловлено действием ФЛ- A_2 . В спектре ЖК СФМ сумма насыщенных жирных кислот (НЖК) была ниже, а сумма ПНЖК выше, чем у интактных животных, ($p=0,0018$, $p<0,0001$ соответственно). Увеличение суммы ПНЖК обуславливалось высоким содержанием ДГЛК (C20:3) ($p<0,0001$). Таким образом, через 48 часов спектр ЖК СФМ существенно не изменялся по сравнению с предыдущими сроками исследований, что может свидетельствовать о постоянном влиянии СФМ на потребление ХС и его метаболизм в течение всего эксперимента.

Через 4 часа после внутривенного введения *E.coli* увеличивалось содержание СФМ ($p<0,0001$), уменьшалось содержание ФХ ($p=0,006$), ХС ($p=0,0001$) и отношение ФХ/СФМ ($p=0,0001$), свидетельствующее о снижении оттока ХС от плазматических мембран (Haynes, М.Р. и соавторы 2000). Понижение содержания ХС можно объяснить активной секрецией кортизола,

что подтверждается ростом его содержания в ЛПВП на 338,7% ($p=0,03$). Падение содержания ФХ может объясняться активацией ФЛ-А₂ и Са⁺⁺ зависимым действием АКТГ.

Через 7 часов активировалась ФЛ-А₂ – росло содержание ЛФ ($p=0,025$) и падало ФХ ($p=0,028$). Количество СФМ снижалось по сравнению с 4-х часовым сроком ($p=0,017$), но отношение ФХ/СФМ было ниже, чем в контроле ($p=0,014$). Содержание ХС снижено ($p=0,014$), что объясняется наиболее высокой активностью продукции кортизола, концентрация которого в ЛПВП повышена на 707,3% ($p=0,01$). ЛФ нарушают образование комплекса Г-белков с рецепторами (Проказова, Н.В. и др. 1998), что может свидетельствовать о переходе от ц-АМФ-зависимого пути на Са⁺⁺-зависимый путь действия АКТГ.

Через 24 часа увеличивалось содержание ХС ($p=0,05$), а содержание кортизола ЛПВП снижалось ($p=0,013$). Спектр ФЛ не отличался от контроля, что может быть связано с ц-АМФ-зависимым действием АКТГ и снижением активности ФЛ-А₂.

Через 48 часов в спектре ФЛ надпочечников не выявлено отличий по сравнению с контролем.

1.3. Реакция липидного спектра микросом печени на инфекционный воспалительный процесс в зависимости от способа введения *E.coli*

Через 4 часа после в/брюшинного введения *E.coli* сумма ПНЖК всех ФЛ снижалась ($p<0,0001$). В ФХ росла сумма НЖК ($p=0,02$) за счет пальмитата (C16:0) ($p=0,002$), а снижение суммы ПНЖК обуславливалось падением содержания линолеата (C18:2) и арахидоновой кислоты (АК) (C20:4) ($p=0,004$, $p=0,008$ соответственно). Описанные изменения увеличивают вязкость мембран эндоплазматического ретикулаума (ЭПР) и могут привести к выгаликиванию на поверхность Δ -6 десатуразы, освобождению ее активного центра (Kasai R. и соавторы 1976, Титов, В.Н. 2002). В ЛФ растет содержание пальмитата (C16:0) ($p=0,0003$), АК (C20:4), падает содержание миристата (C14:0) ($p=0,01$), олеата (C18:1) ($p<0,0001$) и ДГЛК (C20:3) ($p=0,02$). Сравнение ЖК ФХ и ЛФ показало, что из ФХ ФЛ-А₂ изымала, главным образом, мириститат (C14:0), пальмитолеат (C16:1) и олеат (C18:1), а так же ДГЛК (C20:3). ЭПР гепатоцитов синтезирует ФЛ на цитозольной стороне. Для экспорта ФЛ при помощи флипаз переносятся на ее внутреннюю поверхность, а ФЛ-А₂ ускоряет этот процесс (Sathyanarayana N. Gummadri, и соавторы 2002). Вероятно, экспорт ФЛ, этерифицированных ДГЛК (C20:3) усиливается, а этерифицированных АК (C20:4) замедляется.

Через 7 часов сумма ПНЖК ФЛ снижалась ($p=0,0001$), увеличиваясь по сравнению с 4 часовым сроком ($p=0,03$), что может отражать активацию синтеза эндогенных $\omega 9$ ПНЖК. В ФХ сумма НЖК оставалась повышенной ($p=0,002$), а содержание АК сниженной до следовых количеств, что может свидетельствовать о высокой активности Δ -6 десатуразы. В ЛФ сумма НЖК оставалась повышенной ($p=0,007$), а сумма мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) сниженной ($p=0,0004$), хотя и возрастала по сравнению с 4-х часовым исследованием ($p=0,0009$). Сравнение ЖК ФХ и ЛФ показало, что фосфолипазы из ФХ изымают преимущественно миристан (14:0). Вероятно, активность цитозольной ФЛ-А₂ снижается, и сокращается экспорт синтезированных ФЛ и ЖК.

Через 24 часа сумма ПНЖК ФЛ не отличалась от контроля, что может отражать восполнение дефицита ПНЖК и снижение активности Δ -6 десатуразы.

Через 48 часов снижается количество ЛФ и растет ФЭА ($p=0,038$, $p=0,05$ соответственно), что говорит о снижении активности экспорта ФЛ. В ФХ сумма МНЖК имела тенденцию к снижению ($p=0,057$), сумма ПНЖК росла по сравнению с 7 часовым сроком ($p=0,03$), что может отражать снижение активности Δ -6 десатуразы на фоне сохранения дефицита ПНЖК. Сравнение ЖК ФХ и ЛФ показало, что фосфолипазы изымали из ФХ миристан (C14:1) и АК (C20:4). Вероятно, активирован экспорт ФЛ этерифицированных эндогенно синтезированной АК (C20:4) и миристаном (C14:0).

Через 4 часа после внутривенного введения *E.coli* в ФХ суммы и спектр ЖК не отличались от интактных животных. В ФЭА снижалась сумма МНЖК ($p=0,007$) за счет олеата (C18:1). Содержание миристана (C14:0) и пальмитата (C16:0) возрастало ($p=0,017$, $p=0,0001$ соответственно). Таким образом, ЖК спектр ФЭА реагирует раньше, чем ФХ на введение возбудителя, что объясняется тем, что ФЭА является предшественником ФХ.

Через 7 часов в ЖК ФХ увеличивались сумма НЖК ($p=0,038$), а сумма ПНЖК снижалась ($p=0,018$), за счет роста содержания пальмитата (C16:0) ($p=0,004$) и снижения линолеата (C18:2) и АК (C20:4) ($p=0,03$, $p=0,02$ соответственно). Такие изменения могут увеличить микровязкость мембран ЭПР и изменить активность Δ 6 десатуразы. Сравнение спектров ЖК ФХ и ЛФ показывает, что из ФХ изымаются миристан (C14:0) и АК (C20:4).

Через 48 часов в ФХ росла сумма НЖК ($p=0,0008$), суммы МНЖК и ПНЖК были снижены ($p=0,003$, $p=0,0008$ соответственно), что обуславливалось тенденцией к снижению миристана (C14:0) ($p=0,057$), снижением количества пентадеканата (C15:0), пальмитата (C16:0) и АК (20:4) ($p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,007$ соответственно). Содержание олеата (C18:1) снижалось до следовых количеств, а стеарата (C18:0) увеличивалось ($p=0,001$). Таким образом, микровязкость ФХ и ЭПР достигают максимальных значений, что

должно привести к изменению активности $\Delta 6$ -десатуразы. Сравнение спектров ЖК ФХ и ЛФ показало, что из ФХ в ходе фосфолипазных реакций изымались гептадеканат (C17:0), гептадеценат (C17:1) и АК (C20:4).

Таким образом, дефицит ПНЖК и синтез их эндогенных аналогов развивается раньше при перитоните. Отличия могут обеспечить более высокий провоспалительный потенциал при септицемии, чем при перитоните.

1.1. Реакция функциональной активности ЛПВП на инфекционный воспалительный процесс в зависимости от способа введения *E.coli*

Через 4 часа после активации перитонита возрастает функциональная активность ЛПВП (рисунок 2), о чем говорит рост содержания ЛФ ($p < 0,0001$) снижение ФХ ($p < 0,0001$), ингибитора ЛХАТ (Jonas, Ana 2000) СФМ ($p = 0,0062$) и увеличение активности ЛХАТ ($p = 0,0006$). В спектре ЖК ЛПВП возрастала сумма НЖК ($p < 0,0001$), а ПНЖК – снижалась ($p < 0,0001$), что обусловлено ростом содержания миристата (C14:0) ($p = 0,003$), пальмитата ($p < 0,0001$) и ДГЛК (C20:3) ($p = 0,013$), а так же снижением содержания линолеата (C18:2), АК (C20:4) ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ соответственно). Линолеат (C18:2) может расходоваться на продукцию ДГЛК (C20:3), а накопление последней, и снижение АК (C20:4) объясняется адаптационной инактивацией $\Delta 5$ -десатуразы. ДГЛК является предшественником простаноидов первого ряда, имеющих малую провоспалительную активность (Li Zhou 2001).

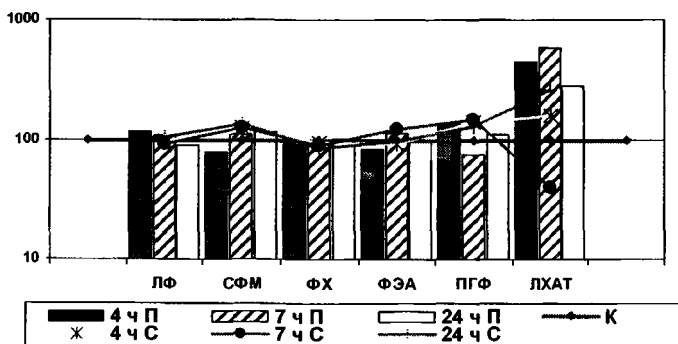


Рисунок 2 – Состав ЛПВП и активность ЛХАТ при перитоните (П) и септицемии (С) в эксперименте на крысах

ЭХС разделялись на 2 функциональных пула (рисунки 3 и 4). В первом преобладала ДГЛК (C20:3) ($p=0,004$), во втором - пальмитат (C16:0) ($p=0,028$). Экспрессия гена кодирующего БПЭХ у крыс чрезвычайно низкая (Климов, А.Н. 1995), но снижение содержания альбумина, характерное для воспалительного процесса, стимулирует его продукцию (van Tol F. и соавторы 1991, Ch.S. Wang и соавторы 1990). При такой перестройке растет роль переноса ПНЖК через апо-B100 рецепторы и становится более понятным замещение АК (C20:4) в ЭХС на ДГЛК (C20:3). ЭХС, этерифицированные НЖК, не могут переноситься с помощью БПЭХ (Титов, В.Н. 1999). Такие ЭХС транспортируются через апо-A1/E рецепторный захват ЛПВП (Титов, В.Н. 1999). Вероятно, пул ЭХС, этерифицированный пальмитатом (C16:0), необходим для поставки ХС надпочечникам. Поскольку БПЭХ обеспечивает обмен ЭХС на ТГ (Fielding, C. J. и соавторы 1995, и др.), поэтому основная масса ТГ может попадать в ЛПВП из апо-B содержащих ЛП. Постгепариновая липопроотеинлипаза (ЛПЛ) может разрушать ТГ и не способна гидролизовать диацилглицериды (ДГ), так же этот фермент не действует на ЛПВП



Рисунок 3

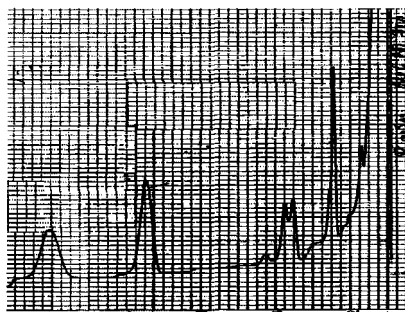


Рисунок 4

Рисунок 3 - Хроматограмма содержания жирных кислот в эфирах холестерина ЛПВП интактных животных

Рисунок 4 - Хроматограмма содержания жирных кислот в эфирах холестерина ЛПВП через 4 часов после инициации перитонита

(Eisenberg, S. и соавторы 1981, Титов, В.Н. 1999). Вероятно, ТГ переносят ЖК в составе ЛПВП в ткани через SR-B1 рецепторы. ДГ из ЛПВП поставляют ЖК в ткани, главным образом, после их гидролиза ПТГЛ.

Через 7 часов отмечаются признаки снижения функциональной активности ЛПВП (рисунок 2). Количество ЛФ имело лишь тенденцию к росту ($p=0,098$) и снижалось по сравнению с 4-х часовым исследованием ($p=0,0017$). Содержание ФХ оставалось сниженным ($p<0,0001$), уровень СФМ увеличивался по сравнению с предыдущим сроком исследований

($p=0,0016$). Активность ЛХАТ оставалась повышенной ($p=0,0009$). В ЖК ЛПВП снижалась сумма МНЖК ($p=0,015$) за счет снижения количества олеата (C18:1), при этом увеличивалось содержание миристата (C14:0) и стеарата (C18:0) ($p=0,008$, $p=0,025$ соответственно). Количество АК (C20:4) росло по сравнению с предыдущим сроком исследования ($p<0,0001$). Такие изменения могут отражать активацию продукции эндогенных $\omega 9$ ПНЖК. В ЭХС количество линолеата (C18:2) и ДГЛК (C20:3) увеличивалось ($p=0,017$, $p=0,004$ соответственно), однако уровень ДГЛК (C20:3) имел тенденцию к снижению по сравнению с предыдущим сроком исследований ($p=0,055$). Увеличивалось содержание миристата (C14:0) ($p=0,012$), количество пальмитата (C16:0) снижалось по сравнению с 4-х часовым исследованием ($p=0,04$). Содержание стеарата (C18:0) имело тенденцию к увеличению, а содержание олеата (C18:1) увеличивалось по сравнению с предыдущим сроком исследования, оставаясь ниже, чем в контрольной группе ($p=0,08$, $p=0,001$ соответственно).

Через 24 часа (рисунок 2) снижалось содержание ЛФ ($p=0,048$) и определялась тенденция к росту содержания СФМ ($p=0,082$), повышаясь относительно 4-х часовой группы ($p=0,0001$). Активность ЛХАТ оставалась повышенной ($p=0,048$), имея тенденцию к снижению по сравнению с 7-ю часами ($p=0,09$). В ЛПВП снижалась сумма МНЖК ($p=0,0004$) за счет олеата (C18:1) ($p<0,0001$) и росла сумма ПНЖК по сравнению с 4-х часовой группой ($p<0,0001$). Количество стеарата (C18:0) и ДГЛК (C20:3) увеличивалось ($p=0,05$, $p=0,005$ соответственно). В ЭХС увеличивалась сумма НЖК ($p=0,0007$) за счет миристата (C14:0), стеарата (C18:0) ($p=0,03$) и пальмитата по сравнению с 7 часами ($p=0,026$), а так же падала сумма ПНЖК ($p=0,001$), за счет ДГЛК (C20:3) по сравнению с 4 и 7 часами ($p=0,004$, $p=0,041$ соответственно), но она оставалась выше нормальных значений ($p=0,02$). Таким образом, уменьшается пул ЭХС, этерифицированный ДГЛК (C20:3), и растет пул, этерифицированный НЖК.

Через 48 часов исследуемые показатели приближались к контрольным значениям. В ФЛ росло содержание СФМ ($p=0,02$). Вероятно, рост содержания СФМ и накопление острофазных белков способствовали снижению активности ЛХАТ по сравнению с 7-ми часовыми животными. В ЖК ЛПВП содержание пальмитата (C16:0) имело тенденцию к росту ($p=0,09$), а стеарата (C18:0) повышалось ($p<0,0001$). Содержание ДГЛК (C20:3) приходило к исходным значениям. В ЖК ЭХС снижено содержание миристата (C14:0) ($p=0,001$), пентадеканата (C15:0) (до следовых количеств), гептадеканата (C17:0) ($p=0,02$). Содержание стеарата (C18:0) имело тенденцию к снижению ($p=0,056$), а олеата (C18:1) и АК (C20:4) падало до следовых количеств. Количество ДГЛК (C20:3) повышено ($p=0,009$), оставаясь меньше по сравнению с 4-х и 7-ми часовыми животными ($p=0,014$, $p=0,004$ соответственно). Изменения

свидетельствуют об уменьшении этерифицированного НЖК пула ЭХС и росте пула ЭХС, этерифицированного ПНЖК.

Через 4 часа после в/венного введения *E.coli* (рисунок 2) активность ЛПВП изменяется незначительно, о чем говорит повышенное содержание СФМ ($p=0,021$), сниженное ФХ ($p=0,05$) и лишь тенденция к росту активности ЛХАТ ($p=0,08$). Росла сумма МНЖК ($p=0,035$), обнаружена тенденция к снижению суммы ПНЖК ($p=0,098$), а так же росту содержания олеата (18:1) ($p=0,074$). В ЭХС возрастало содержание ДГЛК (C20:3) ($p=0,004$) и пальмитата (C16:0) ($p=0,028$). Содержание АК (C20:4) падало до следовых количеств, что свидетельствует, как и при перитоните, о наличии 2-х функциональных пулов ЭХС.

Через 7 часов (рисунок 2) в спектре ФЛ росло содержание СФМ ($p=0,02$). Количество ФХ снижено ($p=0,007$), а ЛФ имело тенденцию к падению ($p=0,08$). Активность ЛХАТ снижалась ($p=0,02$). Отмечена тенденция к падению суммы МНЖК, по сравнению с 4-х часовыми животными ($p=0,087$). В ЭХС увеличивались сумма НЖК ($p=0,002$), снижалась сумма МНЖК ($p=0,0003$), что обуславливалось теми же сдвигами в спектре ЖК, что и в предыдущий срок исследования. Вероятно, события, происходящие через 4 и через 7 часов после введения *E.coli* одинаковы, однако через 7 часов активность ЛПВП ниже, чем в предыдущий срок исследований.

Через 24 часа (рисунок 2) в ФЛ спектре, как и ранее, снижено содержание ФХ ($p=0,02$) и увеличено СФМ ($p=0,0097$). Активность ЛХАТ увеличивалась ($p=0,049$). Сумма НЖК увеличена ($p=0,048$), а МНЖК и ПНЖК снижена ($p=0,038$, $p=0,047$), что обусловлено тенденцией к росту количества пальмитата (C16:0) ($p=0,079$), ростом содержания стеарата (C18:0) ($p=0,005$) и уменьшением содержания олеата (18:1) ($p=0,014$). ЭХС, как и ранее, разделялись на функциональных 2 пула.

Через 48 часов оставалось повышенным содержание СФМ ($p=0,015$) и сниженным содержание ФХ ($p=0,042$). Активность ЛХАТ увеличивалась ($p=0,049$). Отмечена тенденция к падению суммы НЖК ($p=0,09$), сумма МНЖК снижалась ($p=0,04$), а ПНЖК имела тенденцию к росту ($p=0,066$) за счет АК (C20:4) ($p=0,003$). Изменения суммы НЖК обуславливались снижением количества миристата (C14:0) ($p=0,005$), пентадеканата (C15:0) ($p=0,0015$) и пальмитата (C16:0) ($p=0,028$). В ЭХС, снижалась сумма НЖК ($p=0,01$) за счет миристата (C14:0) ($p<0,0001$) и пальмитата ($p=0,07$), при этом количество стеарата (C18:0) имело тенденцию к росту ($p=0,08$). Сумма МНЖК росла ($p=0,0009$) за счет олеата (18:1) ($p=0,0006$). Сумма ПНЖК не отличалась от контроля и была выше, чем во всех остальных группах ($p=0,028$ – 4 часа, $p=0,02$ – 7 часов, $p=0,065$ – 24 часа) за счет роста ДГЛК (C20:3). Таким образом, сохраняется деление ЭХС на 2 пула, однако пул ЭХС, обогащенный

НЖК, снижается, а пул ЭХС, этерифицированный ДГЛК, увеличивается.

Сравнение функциональной активности ЛПВП при перитоните и септицемии показало, что при перитоните функциональная активность ЛПВП выше, чем при септицемии. Сохраняется деление ЭХС на 2 функциональных пула, однако количественно эти пулы отличаются.

2. Реактивность ЛТС при развитии инфекционного воспалительного процесса у людей

Таблица 1 - Группы обследованных людей

№ группы	Название группы мужчины	№ группы	Название группы женщины
1	Доноры 22-35 лет (I) n=16	9	Доноры 21-35 лет (I) n=10
2	Доноры 36-60 лет (II) n=13	10	Доноры 36-55 лет (II) n=14
Интраабдоминальная инфекция			
3	1 сутки (I) n=11	11	1 сутки (I) n=11
4	1 сутки (II) n=7	12	1 сутки (II) n=14
5	3 сутки (I) n=11	13	3 сутки (I) n=10
6	3 сутки (II) n=7	14	3 сутки (II) n=14
7	7 сутки (I) n=11	15	7 сутки (I) n=10
8	7 сутки (II) n=7	16	7 сутки (II) n=14
Осложненная интраабдоминальная инфекция			
17	3 сутки n=17		
18	7 сутки n=13		
19	3 сутки (умершие) n=5		

2.1. Функциональная активность ЛПВП у людей с неосложненной интраабдоминальной инфекцией

В крови, взятой у мужчин первой возрастной группы до операционного вмешательства, увеличивалось содержание ХС ЛПВП ($p=0,018$) за счет ЭХС и СХС ($p<0,0001$, $p<0,012$ соответственно) и определялась тенденция к снижению содержания ТГ и ХС ЛПОНП ($p=0,085$, $p=0,085$ соответственно). Уровень ОХС ЛПВП₃ снижался, ОХС ЛПВП₂ возрастал ($p=0,043$, $p=0,0046$ соответственно), что может привести к росту холестеринаацепторной активности ЛПВП. Увеличение содержания апо-АI способствовало росту активности ЛХАТ ($p=0,027$). Снижалась активность БПЭХ ($p<0,0001$). Синтез БПЭХ в значительной степени осуществляется в жировой ткани (Arai, T. и соавторы 1994), возможно, активация липолитических процессов в жировой ткани и в плазме может снизить активность БПЭХ и привести к росту ХС ЛПВП. В ФЛ

ЛПВП снижалось содержание ЛФ, ПГФ ($p=0,0004$, $p=0,03$ соответственно) и увеличивалось содержание ФХ. В условиях повышенного поступления ХС в ЛПВП за счет ЛХАТ, рост ФХ и снижение ЛФ можно объяснить увеличением активности белка, переносящего фосфолипиды и высокой активностью оттока ЛФ от ЛПВП. В ЖК ЛПВП уменьшалось содержание линолената (C18:3) и АК (C20:4) ($p=0,005$, $p=0,036$ соответственно). В ЛПВП₃ снижалось содержание мирилата (C14:0) ($p<0,0001$) и отмечалась тенденция к росту уровня линолеата (C18:2) ($p=0,07$). Поскольку ЛХАТ принимает участие в транспорте ПНЖК к клеткам (Титов, В.Н. 2000), ее активация ($p=0,02$) может говорить о росте потребности клеток в ПНЖК.

На третьи сутки после операции оставалось увеличенным содержание ХС ЛПВП и ЛПВП₂ за счет СХС ($p=0,0002$ - для ЛПВП, $p<0,0001$ - для ЛПВП₂). Снижалось содержание ХС ЛПНП ($p=0,0009$). Активность ЛХАТ возвращалась к нормальным значениям, что сопровождалось снижением содержания ЛФ ($p<0,0001$). Активность БПЭХ снижалась ($p=0,02$). Нормализация активности ЛХАТ может объясняться острофазной модификацией ЛПВП. В пользу этого говорит снижение содержания апо-АI ($p=0,0008$) по сравнению с предоперационным исследованием. Поскольку сывороточный амилоид А (SAA) способен акцептировать СХС (Clarissa M., Uhlag. и соавторы 1999), становится понятным увеличение содержания СХС ЛПВП, целью которого может быть обеспечение надпочечников ХС через аналог сквенджер-рецепторов CLA-1 (Liu Jianqi и соавторы 2000). В ЛПВП₃ увеличивалась сумма МНЖК ($p=0,0002$), а ПНЖК снижалась ($p=0,012$), что обуславливалось ростом содержания олеата (C18:1) ($p<0,0001$) и падением мирилата (C14:0), АК (C20:4), эйкозапентаената (C20:5) ($p<0,0001$, $p=0,032$, $p=0,016$ соответственно). Содержание линолеата (C18:2) и линолената (C18:3) имело тенденцию к снижению ($p=0,058$, $p=0,057$ соответственно). Вероятно, нарастает дефицит ПНЖК и компенсаторно активируются десатуразы печени. В ЖК ЛПВП отмечены тенденции к росту суммы МНЖК и снижению суммы ПНЖК ($p=0,07$, $p=0,057$ соответственно), обусловленные ростом содержания мирилата (C14:0) ($p<0,0001$) и снижением содержания пентадеканата (C15:0), линолеата (C18:2), линолената (C18:3) и АК (C20:4) ($p=0,005$, $p=0,043$, $p=0,027$, $p=0,024$ соответственно). Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о наличии тканевого дефицита ПНЖК и активации продукции эндогенных ПНЖК в тканях из линолеата (C18:2) и линолената (C18:3).

На 7-е сутки после операции содержание ХС ЛПВП остается повышенным за счет ЭХС ($p=0,03$, $p=0,028$ соответственно). Концентрация ХС ЛПВП₃ падала, а ХС ЛПВП₂ – росла ($p=0,002$, $p=0,0013$ соответственно). Количество апо-АI нормализовалось. Активность ЛХАТ снижалась ($p=0,05$), а БПЭХ – нормализовалась. Поскольку увеличение содержания ХС ЛПВП обуславливалось ЭХС, можно предположить наличие восстановления нормальной активности ЛПВП и активации обратного транспорта ХС. В ЛПВП₃ снижалась

сумма МНЖК ($p=0,012$), что связано со снижением содержания олеата (C18:1), АК (C20:4) и эйкозапентаената (C20:5) ($p=0,018$, $p=0,04$, $p=0,008$ соответственно). В спектре ЖК суммарных ЛПВП росла сумма НЖК и снижалась сумма ПНЖК ($p=0,014$), что обуславливалось ростом содержания миристата (C14:0) ($p<0,0001$), пентадеканата (C15:0) ($p=0,001$) и пальмитата (C16:0) ($p<0,0001$), снижением содержания линолеата (C18:2), линолената (C18:3) и арахината (C20:0) ($p=0,018$, $p=0,002$, $p=0,018$ соответственно), и тенденцией к снижению АК (C20:4) ($p=0,075$). Вероятно, сохраняется тканевой дефицит ПНЖК.

В крови у мужчин второй возрастной группы перед операцией, по сравнению с донорами отмечены лишь тенденции к снижению количества ТГ, ($p=0,09$) и апо-В ($p=0,083$). Содержание ХС ЛПВП₃ росло ($p=0,033$). В ЛПВП снижалось содержание ЛФ и СФМ ($p=0,008$, $p=0,0051$ соответственно) и росло содержание ФХ ($p=0,027$). Поскольку активность ЛХАТ и БПЭХ снижались ($p=0,029$, $p=0,001$ соответственно), основным поставщиком ХС в ЛПВП является печень. В ЛПВП росла сумма МНЖК ($p=0,025$) за счет тенденции к росту содержания олеата (C18:1) ($p=0,069$). В ЛПВП₃ сумма ПНЖК росла ($p=0,012$), а сумма МНЖК снижалась ($p=0,019$) за счет падения содержания миристата (C14:0) и олеата (C18:1) ($p=0,019$, $p=0,022$ соответственно), а так же роста линолеата (C18:2) ($p=0,005$). Таким образом, у больных аппендицитом мужчин II группы до операции замедляется преобразование ЛПВП₃ в ЛПВП₂, растет холестеринакцепторная способность ЛПВП₃ и, вероятно, падает интенсивность продукции жирных кислот $\omega 9$ ряда.

На 3-е сутки после операции у мужчин II группы снижается содержание ЭХС и растет СХС в ЛПВП ($p=0,048$, $p=0,018$ соответственно). Количество ХС ЛПВП₃ снижено ($p=0,005$), вероятно, по причине снижения активности включения ХС в печени. В ЛПВП снижено содержание ЛФ, СФМ и увеличено содержание ФХ ($p=0,001$, $p=0,0006$, $p=0,002$ соответственно). В спектре ЖК ЛПВП₃ снижалось содержание эйкозапентаената (C20:5) ($p<0,0001$). В ЛПВП увеличивалась сумма МНЖК, а сумма ПНЖК имела тенденцию к снижению ($p=0,016$, $p=0,08$ соответственно), что обуславливалось ростом содержания миристата (C14:0) и тенденцией к росту содержания олеата (C18:1) ($p<0,0001$, $p=0,069$ соответственно) а так же снижением содержания линолената (C18:3) ($p=0,0019$) и стеарата (C18:0). На фоне отсутствия значительного дефицита ПНЖК холестеринакцепторные свойства ЛПВП должны сохраняться. Поскольку содержание ЛФ снижалось, а ФХ - росло, снижение содержания ЭХС может объясняться уменьшением активности ЛХАТ ($p=0,029$). Таким образом, на 3-е сутки после операции снижается активность поставки ХС в ЛПВП₃ из печени и активность обратного транспорта ХС.

На 7-е сутки после операции содержание апо-АI и апо-В имело тенденцию к росту ($p=0,06$, $p=0,09$ соответственно). Содержание ХС ЛПВП₃ оставалось сниженным, ($p=0,017$), росло содержание ЛФ, а СФМ имело тенденцию

к снижению ($p=0,005$, $p=0,053$ соответственно). При этом активность ЛХАТ снижалась ($p=0,023$). По сравнению с предыдущими сроками росла активность БПЭХ ($p<0,0001$). В ЛПВП₃, АК (C20:4) определялась лишь в следовых количествах, а содержание эйкозапентаената (C20:5) снижалось ($p<0,0001$), что говорит о дефиците ПНЖК в печени. В ЛПВП росла сумма НЖК ($p=0,036$), что обусловлено ростом содержания миристата (C14:0) и пальмитата (C16:0) ($p=0,009$, $p=0,016$ соответственно) и падением содержания линолеата (C18:2) и линолената (C18:3) ($p=0,015$, $p<0,0001$ соответственно), а также уменьшением до следовых количеств содержания стеарата (C18:0), арахидоновой кислоты (C20:0) и АК (C20:4). Таким образом, на 7-е сутки после операции, у мужчин II группы сохраняются нарушения обратного транспорта ХС и возникает дефицит ПНЖК.

В крови женщин первой группы до операционного вмешательства концентрация ОХС снижалась ($p=0,001$) за счет ХС ЛПНП ($p=0,0007$). Содержание ТГ имело тенденцию к снижению ($p=0,052$). Количество ХС ЛПВП увеличивалось ($p=0,0005$) за счет ХС ЛПВП₂ ($p=0,0004$) и СХС ЛПВП ($p=0,026$). Содержание апо-АI снижалось ($p=0,009$), что привело к снижению активности ЛХАТ ($p=0,003$) и, как следствие, к снижению содержания ЛФ ($p=0,001$) и росту ФХ ($p=0,019$). Активность БПЭХ падала ($p=0,004$). В ЛПВП₃ увеличены сумма НЖК ($p=0,028$), а ПНЖК имела тенденцию к снижению ($p=0,07$), что обуславливалось ростом содержания пальмитата (C16:0) ($p=0,026$) и снижением содержания линолеата (C18:2), линолената (C18:3) и АК (C20:4) ($p=0,025$, $p=0,02$, $p=0,005$ соответственно). В ЛПВП увеличена сумма МНЖК ($p=0,04$), а в спектре ЖК снижено до следовых количеств содержание стеарата (C18:0) и уменьшено содержание линолената (C18:3) ($p=0,035$). Таким образом, в предоперационном периоде у женщин I группы нарушен транспорт ХС за счет снижения активности ЛХАТ и имеется дефицит ПНЖК. Вероятно, растет липолитическая продукция ЛПВП из ТГ-богатых ЛП.

На 3-е сутки после операции содержание ОХС и ХС ЛПНП было снижено ($p=0,04$, $p=0,01$), ХС ЛПВП имело тенденцию к росту ($p=0,063$) за счет ХС ЛПВП₂ ($p=0,02$), а содержание ХС в ЛПВП₃ было снижено ($p=0,011$), вероятно, из-за снижения продукции в печени. Количество апо-АI снижено ($p<0,0001$), однако активность ЛХАТ имела лишь тенденцию к снижению ($p=0,085$). Активность БПЭХ оставалась сниженной ($p=0,016$). В ЛПВП снижалось содержание ОФЛ ($p=0,033$). При этом по сравнению с предоперационным исследованием увеличено содержание СФМ и снижено количество ФХ и ФЭА ($p=0,0004$, $p=0,002$, $p=0,005$ соответственно). В ЛПВП₃ росла сумма ПНЖК ($p=0,048$), за счет линолеата (C18:2). В ЛПВП снижалась сумма ПНЖК ($p=0,003$) за счет снижения содержания линолената (C18:3) и АК (C20:4) ($p=0,007$, $p=0,027$ соответственно). Таким образом, можно сделать вывод о неизменности функциональной активности ЛПВП на 3-е сутки после операции. Однако продукция ХС в печени снижалась и увеличивалась по-

ставка линолеата (C18:2) к тканям, в которых сохранялся дефицит эссенциальных ПНЖК.

На 7-е сутки после операции количество ОХС имело тенденцию к росту ($p=0,067$), содержание ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП было повышено. Количество ХС ЛПВП имело тенденцию к понижению ($p=0,059$) за счет СХС ($p=0,069$) и падало по сравнению с предыдущими исследованиями ($p<0,0001$, $p=0,0004$). Содержание апо-АI и ОХС ЛПВП₃ имело тенденцию к более низким значениям ($p=0,08$, $p=0,057$ соответственно). Активность ЛХАТ снижалась ($p=0,018$), а БПЭХ имела тенденцию к снижению ($p=0,07$), при этом оба показателя были выше, чем до операции ($p<0,0001$). Спектр ЖК ЛПВП₃ и ФЛ ЛПВП нормализовались. В ЛПВП росла сумма МНЖК, а ПНЖК была снижена ($p=0,011$, $p=0,0006$ соответственно), что обуславливалось ростом количества миристана (C14:0), пентадеканата (C15:0), олеата (C18:1) ($p=0,04$, $p=0,005$, $p=0,039$), снижением содержания линолеата (C18:2) и тенденцией к падению линолената (C18:3) ($p=0,046$, $p=0,058$ соответственно). Таким образом, у женщин I периода зрелого возраста на 7-е сутки после операции восстанавливается структура ЛПВП, однако отмечаются признаки тканевого дефицита ПНЖК.

В крови у женщин II группы, при поступлении в клинику, увеличено содержание ОХС ($p=0,008$) за счет ХС ЛПНП ($p=0,003$). Снижались активность ЛХАТ ($p<0,0001$), а содержание апо-АI и активность БПЭХ имели тенденцию к снижению ($p=0,079$, $p=0,09$ соответственно). Учитывая способность ЛПС стимулировать ОМГ-редуктазу (K.R. Feingold et al. 1993), можно предположить стимуляцию синтеза ХС в печени, что и приводит к росту ХС ЛПНП и ОХС крови. Активация синтеза ХС сопряжена с продукцией провоспалительных цитокинов (I. Hardardottir et al. 1994). Вероятно, описанная картина связана с интенсивным воспалительным процессом. В ЛПВП₃ увеличена сумма МНЖК ($p=0,0004$), а ПНЖК снижалась ($p<0,0001$), что обуславливалось ростом содержания олеата (C18:1) ($p<0,0001$) и падением миристана (C14:0), линолеата (C18:2), линолената (C18:3) и АК (C20:4) ($p<0,0001$, $p=0,002$, $p=0,007$, $p<0,0001$ соответственно). Такая картина говорит о нарушении включения ПНЖК в ЛПВП при их формировании в печени. В ЛПВП содержание стеарата (C18:0) снижалось до следовых количеств, имелась тенденция к росту содержания олеата (C18:1) и АК (C20:4) ($p=0,079$, $p=0,069$ соответственно). Таким образом, в предоперационный период у больных аппендицитом женщин II группы падает активность обратного транспорта ХС, модифицируется транспорт ПНЖК, возникает дефицит ПНЖК в печени и, возможно, активируются десатуразы для обеспечения продукции эндогенных ПНЖК.

На 3-е сутки после операции увеличено содержание ОХС за счет ХС ЛПНП ($p=0,002$, $p=0,005$ соответственно). Однако по сравнению с предыдущим сроком снижалось содержание ТГ ($p<0,0001$) и увеличивалось ХС ЛПВП

($p=0,009$), за счет ХС ЛПВП₂ ($p=0,009$). Поскольку активность ЛХАТ, вероятно, за счет снижения уровня апо-АI ($p=0,02$), остается ниже, чем у доноров, но растет по сравнению с дооперационными показателями ($p=0,018$, $p<0,0001$), а активность БПЭХ не изменяется, вероятно, имеет место рост липолитической продукции ЛПВП. В ЛПВП₃ снижается сумма НЖК ($p=0,04$) за счет падения количества миристата (C14:0) и пальмитата (C16:0) ($p<0,0001$, $p=0,009$ соответственно). Содержание АК (C20:4) снижалось ($p=0,009$), а эйкозапентаената (C20:5) - падало до следовых количеств. Содержание линолеата (C18:2) имело тенденцию к росту ($p=0,07$), а линолената (C18:3) росло по сравнению со здоровыми женщинами ($p=0,008$), что, вероятно, отражает рост поставки эссенциальных ПНЖК тканям. В ЛПВП росла сумма НЖК ($p<0,0001$), что обусловлено ростом содержания пентадеканата (C15:0) и пальмитата (C16:0) ($p=0,019$, $p<0,0001$ соответственно). При этом отмечалось увеличение содержания АК (C20:4) и снижение арахидоновой кислоты (C20:0) ($p=0,018$, $p=0,014$ соответственно). Таким образом, у женщин II группы на 3-е сутки после операции изменения структуры ЛПВП привели к падению активности обратного транспорта ХС и модификации транспорта ПНЖК. Отмечена и картина восполнения тканевого дефицита ПНЖК.

На 7-е сутки после операции увеличивалось содержание ТГ и ХС ЛПОНП по сравнению со всеми группами сравнения ($p<0,0001$ - доноры, $p=0,0004$ - до операции, $p<0,0001$ - 3 сутки), что говорит о нарастании продукции ТГ-богатых ЛП в печени. По сравнению с 1-ми и 3-ми сутками исследований отмечены тенденция и достоверное снижение ОХС ($p=0,086$, $p=0,045$ соответственно), за счет ХС ЛПНП ($p=0,03$, $p=0,04$ соответственно), вероятно, обусловленное большей интенсивностью захвата ЛПНП периферическими клетками. Активность ЛХАТ снижена ($p=0,003$), а БПЭХ - нормализуется. Состав ЛПВП практически полностью возвращался к нормальным значениям. В ЛПВП₃ сохраняются признаки дефицита эссенциальных ПНЖК. Содержание эйкозапентаената (C20:5) падало до следовых количеств, АК (C20:4) снижалось, а линолената (C18:3) имело тенденцию к снижению ($p=0,0008$, $p=0,07$ соответственно). В ЛПВП увеличены суммы НЖК и МНЖК ($p=0,009$, $p=0,01$ соответственно). Сумма ПНЖК снижалась ($p=0,015$). Изменения обусловлены ростом содержания пентадеканата (C15:0), пальмитата (C16:0), олеата (C18:1), АК (C20:4) ($p<0,0001$, $p=0,021$, $p=0,008$, $p=0,026$ соответственно) и снижением содержания стеарата (C18:0) и линолеата (C18:2). Поскольку линолеат (C18:2) способен ингибировать $\Delta 6$ -десатуразу (Р. Марри и др. 1993), снижение его количества может способствовать росту активности этого фермента и продукции эндогенных ПНЖК, в том числе АК (C20:4). Таким образом, на 7-е сутки после операции у женщин II группы восстанавливалась структура ЛПВП, но оставался дефицит ПНЖК и сохранялась измененная функциональная активность ЛПВП.

2.2. Общие закономерности изменения показателей ЛТС при развитии интраабдоминальной инфекции

Для обнаружения общих закономерностей изменения ЛТС при развитии воспалительного процесса был проведен кластерный анализ.

По всем значимым показателям, характеризующим состав и функциональную активность ЛПВП, было сформировано 3 кластера (рисунок 5).

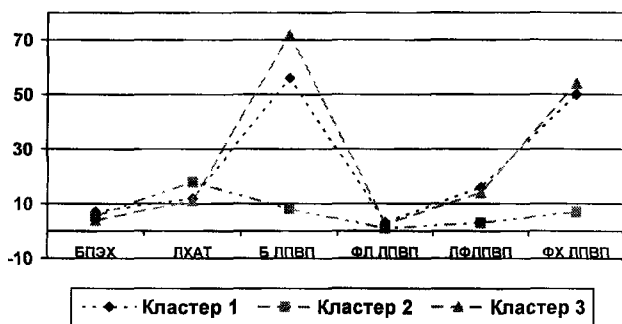


Рисунок 5 – Характеристика кластеров по показателям ЛПВП

Самым многочисленным оказался третий кластер – 58% наблюдений из всех групп, его характеристики были следующими: активность БПЭХ – $3,38 \pm 2,77$ мкМ/ч/л; активность ЛХАТ $8,22 \pm 4,93$ мкМ/л⁻¹/ч; белок ЛПВП $70,59 \pm 7,53$ г/л; ФЛ ЛПВП $2,72 \pm 0,39$ мМ/л; ЛФ ЛПВП $13,66 \pm 3,98\%$; ФХ ЛПВП $52,42 \pm 4,96\%$. На втором месте по распространенности был первый кластер – 32% наблюдений из всех групп, его характеристики были следующими: БПЭХ $4,48 \pm 2,94$ мкМ/ч/л; ЛХАТ $9,59 \pm 3,74$ мкМ/л⁻¹/ч; белок $54,93 \pm 5,85$ г/л; ФЛ $2,98 \pm 0,61$ мМ/л; ЛФ $16,45 \pm 3,64\%$; ФХ $48,33 \pm 5,46\%$.

Достаточно редко изменения ЛПВП были следующими (второй кластер – 10% наблюдений из всех групп): БПЭХ – $4,77 \pm 3,95$ мкМ/ч/л; ЛХАТ $39,09 \pm 15,42$ мкМ/л⁻¹/ч; белок $58,43 \pm 5,46$ г/л; ФЛ $3,14 \pm 0,63$ мМ/л; ЛФ $15,50 \pm 2,06\%$; ФХ $49,38 \pm 6,18\%$.

Следовательно, наиболее часто развитие инфекционного воспалительного процесса сопровождается изменениями белкового состава ЛПВП – 1 и 3 кластеры, которые были сформированы из показателей следующих групп: первый кластер: 8-я группа – 100% наблюдений; 1-я группа – 63% наблюдений; 7-я группа – 43% наблюдений; 4-я, 16-я группы – 40% всех наблюдений; 2-я группа – 38% всех наблюдений;

третий кластер: 12-я, 14-я, 15-я группы – по 100% всех наблюдений; 11-я, 6-я группы – 80% всех наблюдений; 13-я группа – 75% всех наблюдений; 3-я, 10-я группы – 71% всех наблюдений; 4-я, 16-я группы – по 60% всех на-

блюдений; 7-я группа – 57% всех наблюдений; 1-я группа – 38% всех наблюдений; 2-я группа – 31% всех наблюдений.

Во второй, наиболее редко встречающийся кластер, вошли показатели следующих групп: 9-я -71% всех наблюдений данной группы; 2-я – 31 % всех наблюдений; 13-я – 25 % всех наблюдений; 6-я – 20% всех наблюдений.

2.3. Специфические механизмы изменения реактивности ЛТС при развитии инфекционных воспалительных процессов

Для выявления влияния пола и срока после оперативного вмешательства на обнаруженные метаболические изменения был проведен факторный анализ. Обнаружено влияние пола на дисперсию следующих показателей: ФХ в эритроцитах, кортизол ЛПВП, Т₄, СФМ ЛПВП и индекс атерогенности (ИА), апоАI, ОХС, СФМ эритроцитов, БПЭХ и ХС ЛПНП, ТТГ, апоВ, белок ЛПВП, ЛХАТ и Т₃, ЛФ ЛПВП, ХС ЛПВП₃, эстрадиол. Менее значительное, но достоверное влияние пола было на дисперсию: ФЛ ЛПВП, кортизол, ЭХС ЛПВП, ПГФ ЛПВП, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП₂, ФЭА ЛПВП.

Изменение следующих показателей зависело от срока после операции: БПЭХ, кортизол, ЛФ ЛПВП, ХС ЛПВП₃, ХС ЛПОНП и ТГ, кортизол ЛПВП, ФЭА ЛПВП и ЛФ эритроцитов, апоАI, ФЛ ЛПВП, СФМ ЛПВП и ПГФ ЛПВП, общий белок, СФМ эритроцитов и ИА, эстрадиол, ЛХАТ, ХС ЛПВП₂, ХС ЛПВП, апо-В, общие липиды, ЭХС ЛПВП, белок ЛПВП.

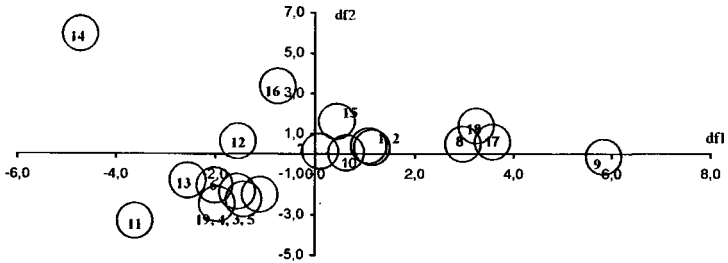
Взаимодействие факторов «пол» и «срок после операции» объяснило изменения следующих показателей: ХС ЛПОНП, ЛХАТ, СФМ ЛПВП, ХС ЛПВП₂, апоАI, апоВ, ИА, СФМ эритроцитов, БПЭХ ЭХС ЛПВП, ЛФ ЛПВП, ПГФ ЛПВП, белок ЛПВП, ХС ЛПВП₃.

Для выявления показателей, характеризующих особенности инфекционного воспалительного процесса в каждой группе, был проведен дискриминантный анализ.

Методом главных компонент было определено, что в качестве классифицирующих признаков для разделения обследованных групп в первую дискриминантную функцию следует взять следующие показатели (приведены в порядке убывания значимости): активность ЛХАТ и БПЭХ, содержание ЖК 17:1, содержание ЛФ ЛПВП, содержание ЖК 18:3, уровень ХС ЛПНП, содержание ЖК 15:0, уровень ОХС, индекс атерогенности.

Вторая дискриминантная функция: индекс атерогенности, содержание СФМ ЛПВП, уровень ОХС, ХС ЛПНП, ФЛ ЛПВП, концентрация апо-АI, активность ЛХАТ. Используя вышеперечисленные показатели, выделены следующие группы: общая группа из показателей здоровых мужчин (группа 1,2, таблица 1) и здоровые женщины (группа 10); общая группа из показателей групп 3, 4, 5, 6, отличавшаяся от общей группы здоровых лиц по обоим дискриминантным функциям в равной степени.

Дальнейший анализ показал наличие существенных отличий между остальными группами (рисунок 6). Наиболее близкими к группе доноров были показатели группы 7, в группе 8 основные отличия с группой доноров были



$$df_1 = -7,11 + 0,08 \text{ЛХАТ} + 0,31 \text{БПЭХ} + 0,33 \text{С17:1} + 0,24 \text{ЛФ/ЛПВП} + 0,17 \text{С18:3} + 0,51 \text{ХС ЛПНП} - 0,88 \text{С15:0} - 0,40 \text{ХС} - 0,02 \text{ИА}$$

$$df_2 = -10,13 + 1,07 \text{ИА} + 0,30 \text{СФМЛПВП} + 1,08 \text{ОХС} - 0,66 \text{ХС ЛПНП} + 0,67 \text{ФЛЛПВП} - 1,94 \text{apo-A1} - 0,03 \text{ЛХАТ}$$

Рисунок 6 - Пошаговый дискриминантный анализ по показателям ЛТС и ЛПВП при инфекционных воспалительных процессах

связаны с показателями первой дискриминантной функции. Группа 9 (здоровые женщины 21-35 лет) значительно отличалась от общей группы здоровых лиц так же по первой дискриминантной функции. Обращает внимание разбросанность показателей групп женщин с аппендицитом, т.е. развитие инфекционного воспалительного процесса у женщин имеет свои особенности, связанные как с возрастом, так и со сроком воспалительного процесса и эти особенности связаны с изменениями жирнокислотного состава и фосфолипидного состава ЛПВП. Наибольшие отличия с группой здоровых женщин имеют группы 11, 13, 15 (таблица 1, рисунок 6) (по обоим дискриминантным функциям), в возрасте 36-55 лет отличия по двум дискриминантным функциям отмечаются в 14 группе; по первой – в 12 группе, по второй – в 16 группе.

Величины относительной организации ЛТС определяли по расчету энтропии. Энтропия системы характеризует ее хаотичность, неорганизованность. Если система предполагает одни состояния другим, то энтропия системы уменьшается. Уменьшение неопределенности системы можно связать с увеличением ее организации.

При развитии инфекционного воспалительного процесса (таблица 2) ЛТС наиболее стабилизирована по следующим показателям (величина относительной организации 1,0)

– *уровень ТГ (нормотриглицеридемия):*

группы (таблица 1) 3; 5; 6; 8; 11; 15; 12; 14;

– *уровень ОХС (нормохолестеринемия)*:

группы (таблица 1) 4; 8; 15;

– *уровень ХС-ЛПНП*

группы (таблица 1) 5 – гипобетахолестеринемия; 11 – гипобетахолестеринемия; 15 – легкая степень гипербетахолестеринемии;

– *уровень ХС-ЛПВП (нормоальфахолестеринемия)*

группы (таблица 1) 5; 8; 12; 16.

Наиболее переменными при развитии инфекционного воспалительного процесса являются следующие показатели ЛТС (характерны 3 состояния показателя)

уровень ОХС

группы (таблица 1) 3 – гипо-, нормо-, легкая степень гиперхолестеринемии; 6 норма, легкая и умеренные степени гиперхолестеринемии;

– *уровень ХС-ЛПНП*

группы (таблица 1) 14 – гипо-, нормо-, легкая, умеренная степени гипербетахолестеринемии; 16 - гипо-, нормо-, легкая степень гиперхолестеринемии; 3 – гипо-, нормо-, легкая степень.

Наиболее стабилизирована ЛТС (величина относительной организации всех показателей 1,0): группы (таблица 1) 15; 5 (по показателю ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП); 8 (по показателям ТГ, ОХС, ХС-ЛПВП).

Наименее стабилизирована ЛТС (переменны все основные показатели): группы (таблица 1) 1; 2; 4; 6; 8; 7; 9.

Заключение

Экспериментальные и клинические данные, представленные в настоящей диссертации, свидетельствуют о том, что ЛПВП играют важную роль в развитии интраабдоминальной инфекции.

Основные научные результаты диссертации

1. Реакция ЛТС на инфекционный воспалительный процесс зависит от пути введения возбудителя в организм. Внутривентральное введение *E.coli* крысам стимулирует внутрисосудистую липолитическую продукцию ЛПВП (снижение содержания ТГ на 27,3% $p=0,018$ и увеличение содержания ХС ЛПВП на 12% $p=0,02$) и рост их функциональной активности: увеличение активности ЛХАТ (максимально на 482,5% $p<0,0009$). Внутривенное введение *E.coli* крысам сопровождается снижением функциональной активности ЛПВП: уменьшение на 18,3% ($p=0,02$) содержания общего холестерина

за счет снижения содержания на 19,7% ХС ЛПВП ($p=0,03$), снижение активности ЛХАТ на 60,2% через 7 часов ($p=0,02$) и достоверное увеличение активности только через 24 часа на 155,9% ($p=0,049$). Секретция кортикостероидов у животных с экспериментальной септициемией происходит более интенсивно, чем при экспериментальном перитоните [4, 8, 13, 14, 17, 22, 27, 28, 34, 36, 43].

2. В ходе экспериментальной интраабдоминальной инфекции и септициемии модифицируется транспорт ПНЖК и ХС к тканям. При этом в ходе ЛХАТ реакции ЭХС разделялись на 2 функциональных пула: 1) этерифицирован, главным образом, ДГЛК (20:3) и предназначен для ее поставки в ткани посредством БПЭХ, 2) этерифицирован, главным образом, НЖК для поставки ХС надпочечникам с целью обеспечения продукции кортикостероидов. Доступность ПНЖК для фосфолипазы A_2 ограничивается их этерификацией в Sn-1 положение экспортных фосфолипидов [4, 8, 13, 14, 17, 26, 39, 40, 41, 43, 45].
3. Функциональная активность ЛПВП у мужчин больных неосложненной интраабдоминальной инфекцией зависит от возраста. В возрасте 22-35 лет, во все сроки исследований инфекционный процесс приводит к росту содержания ХС ЛПВП в среднем на 42,4%. Рост содержания ХС ЛПВП реализуется до операции увеличением на 25,7% содержания апо- AI ($1,13 \pm 0,11$ г/л у доноров, $1,42 \pm 0,13$ г/л у больных), на 53,5% активности ЛХАТ ($10,14 \pm 5,3$ мкМ/л $^{-1}$ /ч $^{-1}$ у доноров, $15,57 \pm 2,16$ мкМ/л $^{-1}$ /ч $^{-1}$ у больных) и снижением на 97% активности БПЭХ (у доноров $5,62 \pm 3,11$ мкМ/ч/л, $0,17 \pm 0,14$ мкМ/ч/л у больных). После операции рост содержания ХС ЛПВП сопряжен с их острофазной модификацией, в ходе которой снижается в среднем на 36,5% активность ЛХАТ в сочетании с дефицитом эссенциальных ПНЖК (линолевой C18:2 и линоленовой C18:3). У мужчин в возрасте 36-60 лет воспалительный процесс вызывает угнетение функциональной активности ЛПВП, что выражается в снижении, в среднем на 60,5% активности ЛХАТ, снижении в среднем на 70,9% активности БПЭХ и снижении в среднем на 58,4% АОА ЛПВП при поступлении в клинику. Отмечается нарастание дефицита эссенциальных ПНЖК (линолевой C18:2, линоленовой C18:3 и арахидоновой C20:4) с максимумом на 7-е сутки после операции [4, 9, 11, 15, 16, 18, 23, 36, 40, 41, 42, 44].
4. У женщин 21-35 лет неосложненная интраабдоминальная инфекция приводит к снижению функциональной активности ЛПВП, что заключается в уменьшении, в среднем на 80,2% активности ЛХАТ, уменьшении, в среднем на 57,6%, активности БПЭХ, уменьшении содержания, в среднем на 22,5%, апо- AI , имеются признаки активации продукции ЛПВП в ходе внутрисосудистого липолиза (снижение содержания ТГ на 33,3% до операции в сочетании с увеличением содержания ХС ЛПВП на 36%). Устране-

ние воспалительного очага приводит к увеличению по сравнению с дооперационным исследованием активности ЛХАТ в среднем на 734,7%. У женщин 36-55 лет неосложненная интраабдоминальная инфекция вызывает угнетение функциональной активности ЛПВП, что выражается в снижении активности ЛХАТ в среднем на 65,5%. Устранение очага воспаления приводит к росту активности ЛХАТ в среднем на 618,8 % по сравнению с дооперационным исследованием. В обеих возрастных группах отмечаются признаки дефицита эссенциальных ПНЖК [4, 9, 12, 16, 18, 19, 21, 24, 41, 42, 44].

5. По исследованным показателям первой (активность ЛХАТ и БПЭХ, содержание жирных кислот (17:1), содержание ЛФ/ЛПВП, содержание жирных кислот 18:3, уровень ХС ЛПНП, содержание жирных кислот 15:0, уровень ОХС, индекс атерогенности) и второй (индекс атерогенности, содержание СФМ ЛПВП, уровень ОХС, ХС ЛПНП, ФЛ ЛПВП, концентрация апо-А1, активность ЛХАТ) дискриминантным функциям не обнаружено различий между группами здоровых мужчин от 22 до 60 лет и здоровых женщин 36 -55 лет; между группами мужчин с аппендицитом 1-е и 3-е сутки от 22 до 60 лет. Показатели крови здоровых женщин в возрасте 21-35 лет значительно отличаются от всех групп по первой дискриминантной функции. Основные отличия между группами обследованных лиц связаны со следующими показателями: активность ЛХАТ и БПЭХ, уровень ОХС, ХС-ЛПНП, индекс атерогенности, фосфолипидный состав ЛПВП (общие ФЛ, СФМ, ЛФ) жирнокислотный состав ЛПВП (ЖК 17:1, 18:3, 15:0) [19, 29, 44].
6. Ограниченный инфекционный воспалительный процесс приводит к изменению состава и функциональной активности ЛПВП, по показателям которых формируются 3 кластера со следующими характеристиками:
 - 1 кластер [БПЭХ $4,48 \pm 2,94$ мкМ/ч/л; ЛХАТ $9,59 \pm 3,74$ мкМ/л⁻¹/ч; белок $54,93 \pm 5,85$ г/л; ФЛ $2,98 \pm 0,61$ мМ/л; лизофосфатиды $16,45 \pm 3,64\%$; фосфатидилхолины $48,33 \pm 5,46\%$]
 - 2 кластер [БПЭХ – $4,77 \pm 3,95$ мкМ/ч/л; ЛХАТ $39,09 \pm 15,42$ мкМ/л⁻¹/ч; белок $58,43 \pm 5,46$ г/л; ФЛ $3,14 \pm 0,63$ мМ/л; лизофосфатиды $15,50 \pm 2,06\%$; фосфатидилхолины $49,38 \pm 6,18\%$]
 - 3 кластер [БПЭХ – $3,38 \pm 2,77$ мкМ/ч/л; активность ЛХАТ $8,22 \pm 4,93$ мкМ/л⁻¹/ч; белок ЛПВП $70,59 \pm 7,53$ г/л; ФЛ ЛПВП $2,72 \pm 0,39$ мМ/л; лизофосфатиды ЛПВП $13,66 \pm 3,98\%$; фосфатидилхолины ЛПВП $52,42 \pm 4,96\%$]

Наиболее часто встречаются изменения ЛПВП, характерные для 1 и 3 кластеров – 90% наблюдений из всех групп [19, 29, 44].
7. При осложненной интраабдоминальной инфекции происходит модификация структуры ЛПВП, теряются их антиатерогенные свойства (уменьше-

ние активности ЛХАТ, БПЭХ) и приобретаются провоспалительные свойства, что приводит к формированию вторичной ГЛП (5 кластер по ХС профилю [ТГ $1,59 \pm 0,46$ мм/л, ОХС $4,02 \pm 0,42$, ХС-ЛПНП $2,6 \pm 0,64$, ХС-ЛПВП $0,63 \pm 0,28$ мм/л.]) [2, 20, 33].

8. Неблагоприятным прогностическим признаком при осложненной интраабдоминальной инфекции является формирование особого ХС профиля (6 кластер [ТГ $2,03 \pm 0,60$ мм/л, ОХС $2,86 \pm 0,72$, ХС-ЛПНП $1,42 \pm 0,54$, ХС-ЛПВП $0,54 \pm 0,31$ мм/л]) и нарастание провоспалительных свойств ЛПВП (5 кластер [БПЭХ $2,18 \pm 0,96$; ЛХАТ $4,26 \pm 2,18$; белок $58,36 \pm 6,12$; ФЛ $2,12 \pm 0,32$; ЛФ $10,06 \pm 0,34$; ФХ $36,94 \pm 0,78$]) [20, 33].
9. Изменения реактивности ЛТС при формировании неосложненной интраабдоминальной инфекции заключаются в следующем: снижение уровня ЛПОНП, повышение уровня ЛПВП, активация ЛХАТ и БПЭХ, модуляция активности ЛХАТ СФ (у крыс). Формирование 2-х пулов ЭХС (этерифицированных пальмитатом и ДГЛК) и модифицированных ФХ с увеличенным включением ПНЖК в sn-1 положение для ограничения доступности ФЛ-А₂. Модификация транспорта ПНЖК, доставка холестерина в эндокринные клетки, синтез глюкокортикоидов, доставка ДГЛК клеткам и формирование простаноидов I ряда с менее выраженными провоспалительными свойствами (у крыс). Развитие дефицита эссенциальных ПНЖК разной степени выраженности у людей.

Эти эффекты наблюдались в ранние сроки воспаления – через 4, 7 и 24 часов после экспериментального перитонита и частично на 1-е – 7-е сутки неосложненной интраабдоминальной инфекции [4, 8, 13, 14, 17, 22, 27, 28, 34, 36, 43].

10. Изменения реактивности ЛТС при осложненной интраабдоминальной инфекции заключаются в следующем: развитие гиперлипопротеинемии атерогенного типа - увеличение уровня ЛПОНП + ЛПНП, снижение уровня истинных ЛПВП, активация АОС, ингибирование активностей ЛХАТ, БПЭХ, прекращение обратного транспорта холестерина, репарация мембран клеток.

Эти эффекты наблюдались через 48 часов после развития экспериментального перитонита, при разлитом гнойном перитоните у людей [2, 8, 17, 20, 25, 28].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Разработана инструкция на метод «Метод прогнозирования развития вторичных гиперлипопротеинемий», (утверждена 12 сентября 2006г. №070-0806), позволяющая оценить риск развития вторичных гиперлипопротеинемий при инфекционных воспалительных процессах. Инструкция внедрена в

отделении гнойной хирургии Брестской областной больницы, отделении терапии Пинской центральной больницы, ортопедотравматологическом отделении Витебской областной клинической больницы, Витебской областной клинической инфекционной больнице.

Установлен лабораторный критерий, позволяющий прогнозировать исход генерализованных инфекционно-воспалительных процессов, который заключается в повышенном содержании триацилглицеридов и ХС ЛПОНП на фоне сниженного содержания ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Критерий может быть использован для прогноза вероятности неблагоприятных исходов инфекционных процессов.

Выявлены механизмы снижения активности инфекционного воспалительного процесса у устойчивых к воспалительному процессу крыс, заключающиеся в ингибировании $\Delta 5$ -десатуразы и этерификации ПНЖК в sn-1 положении глицерофосфолипидов. Полученные данные позволяют разработать способы лечения больных с инфекционно-воспалительными процессами с использованием ингибиторов $\Delta 5$ -десатуразы, инфузионных растворов с высоким содержанием дигомо- γ -линоленовой кислоты, инфузионных растворов фосфолипидов, этерифицированных ПНЖК в sn-1 положении, инфузионных препаратов ЛПВП, способов стимуляции эндогенной продукции ЛПВП.

Исследование фосфолипидного и жирнокислотного спектров тромбоцитов мужчин в возрасте 22-35 лет (I группа) и 36-60 лет (II группа) свидетельствует об увеличении риска тромбообразования в обеих группах и о преобладании этого риска у мужчин второй группы, что указывает на необходимость профилактики тромботических осложнений.

Риск тромбообразования при инфекционном воспалительном процессе выше у женщин, чем у мужчин, за счет более высокого содержания арахидоновой кислоты в тромбоцитах. Полученные данные могут быть использованы для разработки новых способов профилактики тромбоэмболических осложнений препаратами эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот $\omega 3$ ряда, а также ингибиторами циклооксигеназы.

Список публикаций соискателя

Статьи в журналах

1. Коневалова, Н.Ю. Коррекция функциональной активности ЛПВП при гипо- и гиперальфалипотремиях / Н.Ю. Коневалова, С.С. Осочук // Вестник фармации. – 1998. - №2-3. – С. 70-72.
2. Косинец, А.Н. Характеристика липидтранспортной системы крови больных гнойным перитонитом / А.Н. Косинец, Н.Ю.Коневалова, С.С. Осочук // Вестник ВГМУ. – 2002. - №1. - С.11-14.
3. Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений липидного спектра плазмы крови больных аппендицитом мужчин и женщин первого периода зрелого возраста // Вестник ВГМУ. – 2002. - Т.1, №2. – С. 21-25.
4. Осочук, С.С. Спектр жирных кислот липопротеинов высокой плотности при экспериментальном перитоните у крыс / С.С. Осочук // Здравоохранение. – 2002. - №7. – С.21-22.
5. Осочук, С.С. Изменения фосфолипидного спектра эритроцитов при экспериментальном перитоните у крыс / С.С. Осочук, Н.Ю. Коневалова // Здравоохранение. – 2002. – №8. – С.18-20.
6. Осочук, С.С. Изменения липидтранспортной системы при экспериментальном перитоните у крыс / С.С. Осочук // БЭБиМ. – 2002. - №8. – С. 169-172.
7. Косинец, А.Н. Сравнительная характеристика изменений липидного спектра плазмы крови больных аппендицитом мужчин и женщин второго периода зрелого возраста / А.Н. Косинец, Н.Ю.Коневалова, С.С. Осочук // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т.2, №1. – С.10-13.
8. Косинец, А.Н. Состояние липидтранспортной системы сыворотки крови при экспериментальном перитоните у кроликов / А.Н. Косинец, С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова // Вестник ВГМУ. – 2003. –Т. 2, №2. – С. 18–21.
9. Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений спектра жирных кислот липопротеинов высокой плотности больных аппендицитом мужчин разного возраста / С.С.Осочук // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. - №8. – С. 22-23.
- 10.Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений липидтранспортной системы и структуры ЛПВП у женщин разных возрастных периодов больных аппендицитом, осложненным местным перитонитом / С.С.Осочук, Г.Н. Фомченко // Охрана материнства и детства. – 2003. – №4. – С.49-51.
- 11.Осочук, С.С. Сравнительный анализ изменений липидного спектра ЛПВП и мембран эритроцитов при экспериментальном перитоните у крыс /

- С.С.Осочук // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2003. – Т. 8, №3–4. – С. 27–30.
- 12.Осочук, С.С. Изменения липидного спектра надпочечников у крыс при экспериментальном перитоните / С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова // Здоровоохранение. - 2003. - №12. – С. 16-18.
- 13.Осочук, С.С. Липидный спектр тромбоцитов мужчин, больных аппендицитом / С.С. Осочук // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2004. – №5. – С. 17-20.
- 14.Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений функциональной активности липопротеинов высокой плотности и их жирнокислотного спектра у больных аппендицитом женщин разных возрастных периодов / С.С. Осочук // Медицинские новости. -2004. - №10. – С. 84-87.
- 15.Осочук, С.С. Динамика изменений липидтранспортной системы в первые сутки экспериментального перитонита у крыс / С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова // БЭБиМ. – 2004. –Т. 138, – №11. – С. 508-511.
- 16.Осочук, С.С. Особенности жирнокислотного спектра и функциональной активности липопротеинов высокой плотности мужчин и женщин первого периода зрелого возраста, при развитии острого аппендицита осложненного местным перитонитом / С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова, Г.Н. Фомченко // Белорусский медицинский журнал. - 2004. - №4. – С. 69-71.
- 17.Реактивность липидтранспортной системы крови при дислипидотеинемиях / Н.Ю.Коневалова, С.П.Козловская, С.С.Осочук, А.Н.Щупакова, Г.Н.Фомченко, И.А.Ядройцева, В.В.Яцкевич, В.В.Лагутчев, А.М.Решецкая // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т. 3. – С. 14-18.
- 18.Косинец, А.Н. Сравнительная характеристика изменений липидтранспортной системы у умерших и оставшихся в живых больных разлитым гнойным перитонитом / А.Н.Косинец, С.С.Осочук, Н.Ю.Коневалова // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т. 3. – С. 19-21.
- 19.Осочук, С.С. Изменения жирнокислотного спектра липопротеинов высокой плотности у мужчин и женщин при остром аппендиците / С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2005. – №1 – С. 8-11.
- 20.Осочук, С.С. Липидный спектр надпочечников при экспериментальном перитоните и сепсисе / С.С.Осочук // Здоровоохранение. – 2005. – №8. – С.8-10.
- 21.Осочук, С.С. Характеристика изменений липидного спектра плазмы крови больных аппендицитом мужчин разных возрастных периодов / С.С.Осочук // Новости хирургии. – 2005. – Т.13, № 1. – С. 19-22.

22. Осочук, С.С. Липидный спектр тромбоцитов больных аппендицитом женщин разных возрастных периодов / С.С. Осочук, Н.Ю. Коневалова // Вестник фармации. – 2005. – Т.27, № 1. – С.93 – 97.
23. Осочук, С.С. Динамика изменений структуры ЛПВП в различные сроки развития перитонита / С.С.Осочук // Новости хирургии. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 23-27.
24. Осочук, С.С. Изменения липидной композиции микросом печени крыс при экспериментальном перитоните / С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова // Новости хирургии. – 2006. – Т.14, №2. – С.2-6.
25. Косинец, А.Н. Липидный спектр надпочечников крыс в ранние сроки септического процесса / А.Н.Косинец, Н.Ю. Коневалова, С.С.Осочук // Здоровоохранение. – 2006. – № 3. – С. 7 - 9.
26. Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений функциональной активности липопротеинов высокой плотности белых беспородных лабораторных крыс при экспериментальном перитоните и септицемии / С.С. Осочук, Н.Ю.Коневалова // Белорусский медицинский журнал. - 2006. - № 2. – С. 68 – 70.
27. Коневалова, Н.Ю. Общие закономерности изменения активности ЛТС при развитии воспалительного процесса брюшной полости у мужчин и женщин / Н.Ю.Коневалова, С.С.Осочук // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т5, №3. - С. 30– 34.

Статьи в сборниках научных трудов

28. Осочук, С.С. Некоторые аспекты функциональной активности липопротеинов высокой плотности / С.С. Осочук, Г.Н. Фомченко // Клинико-лабораторные аспекты метаболической терапии: сб. науч. ст. / Республиканский липидно-диагностический центр; под ред. А.А.Чиркина. – Витебск, 1999. – С.46-49.
29. Осочук, С.С. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы эритроцитов и печени крыс в ранние сроки экспериментального перитонита / С.С. Осочук // Патогенез, клиника, диагностика и фармакотерапия заболеваний человека: сб. науч. тр. / Вит. гос.мед. ун-т; под науч. ред. О.-Я.Л.Бекиша. – Витебск, 2000. – С. 49–51.
30. Осочук, С.С. Сравнительная характеристика липидного спектра эритроцитов крыс с экспериментальными сепсисом и перитонитом / С.С.Осочук // Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сб. науч. тр. / Вит. гос.мед. ун-т; под ред. А.П.Солодкова. – Витебск, 2002. – С.43–45.
31. Косинец, А.Н. Некоторые аспекты участия липидного обмена и половых гормонов в этиологии перитонита / А.Н. Косинец, С.С. Осочук, М.Э. Ас-

- ланов // **Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сб. науч. тр. / Вит. гос.мед. ун-т; под ред. А.П.Солодкова. – Витебск, 2002. – С. 323-325.**
- 32.Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений липидтранспортной системы сыворотки крови в ранние сроки экспериментального перитонита и сепсиса / С.С.Осочук, Н.Ю.Коневалова // **Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сб. науч. тр. Вит. гос. мед. ун-т; под ред. А.П.Солодкова. – Витебск, 2003. – С.210–214.**
 - 33.Косинец, А.Н. Влияние эстрогенов и тамоксифена на показатели липидтранспортной системы сыворотки крови крыс в ранние послеоперационные сроки при экспериментальном перитоните / А.Н.Косинец, С.С.Осочук, М.Э Асланов // **Фундаментальные, клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сб. науч. тр. Вит. гос. мед. ун-т; под ред. д.б.н. А.П.Солодкова. – Витебск, 2003. – С.193-197.**
 - 34.Реактивность липидтранспортной системы крови при гиперлипопротеинемиях различного генеза / Н.Ю.Коневалова, С.С.Осочук, С.П.Козловская, В.А.Куликов // **Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ / Вит. гос. мед. ун-т; под ред. А.П.Солодкова. – Витебск, 2003. – С.14-16.**
 - 35.Коневалова, Н.Ю. Показатели липидтранспортной системы крови у здоровых лиц с дисальфалипопротеинемией / Н.Ю.Коневалова, С.С.Осочук, Г.Н.Фомченко // **Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ / Вит. гос. мед. ун-т; под ред. А.П.Солодкова. – Витебск, 2003. – С.12–14.**

Материалы конференций и тезисы докладов

- 36.Осочук, С.С. Некоторые аспекты функциональной активности ЛПВП / С.С.Осочук // **Клинико-лабораторные аспекты липидологии: материалы I Респ. конф., Витебск, 5-7 окт. 1998г / Витеб. гос. мед. ин-т; редкол.: А.А.Чиркин [и др.] – Витебск, 1998. – С.26–27.**
- 37.Косинец, А.Н. Перекисное окисление липидов в ранние сроки экспериментального перитонита / А.Н.Косинец, С.С.Осочук, Г.Н.Фомченко // **Человек и лекарство: тезисы докл. 8 Рос. нац. конгр., Москва, 2-6 апр. 2001г.: в 2 ч. – Москва, 2001. – Ч.1. – С.215-216.**
- 38.Коневалова, Н.Ю. Особенности функциональной активности ЛПВП при воспалительном процессе / Н.Ю.Коневалова, С.С.Осочук, Г.Н.Фомченко // **Тезисы докладов X съезда Белорус. о-ва физиол. – Минск, 2001. – С. 75-76.**

39. Осочук, С.С. Изменение показателей липидного обмена при перитоните в клинике гнойно-хирургической патологии / С.С.Осочук, Г.Н.Фомченко // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: тезисы докладов 55 науч. сес. ВГМУ. – Витебск, 2000. – С. 13-14.
40. Косинец, А.Н. Некоторые аспекты участия ЛПВП в развитии воспалительного процесса / А.Н.Косинец, С.С.Осочук, Н.Ю.Коневалова // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации: тезисы докл. 56 науч. сес. ВГМУ, – Витебск, 27-28 февр. 2001г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: О.-Я.Л. Бекиш [и др.]. – Витебск, 2001. – С.3-4.
41. Осочук, С.С. Спектр жирных кислот в фосфолипидах ЛПВП при экспериментальном перитоните у крыс // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации: тезисы докладов 56 науч. сес. ВГМУ, Витебск, 27-28 февр. 2001г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: О.-Я.Л. Бекиш [и др.]. – Витебск, 2001. – С.4-5.
42. Косинец, А.Н. Роль липопротеинов высокой плотности в развитии и регуляции воспалительного процесса / А.Н.Косинец, Н.Ю.Коневалова, С.С.Осочук // Достижения науки Беларуси. – 2002. – Вып. VII. – С.123-124.
43. Коневалова, Н.Ю. Функциональная активность липопротеинов высокой плотности при дислипидопроteinемиях / Н.Ю. Коневалова, С.С.Осочук, С.В.Козловская // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации: тезисы докл. 58 науч. сес. ВГМУ, Витебск, 26-27 февр. 2003г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П.Солодков [и др.]. – Витебск, 2003. – С.225–226.
44. Осочук, С.С. Изменение функциональной активности липопротеинов высокой плотности при экспериментальном перитоните у крыс / С.С.Осочук // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации: тезисы докл./ 58 науч. сессии ВГМУ, Витебск, 26-27 февр. 2003г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П.Солодков [и др.]. – Витебск, 2003. – С.229-230.

Инструкция на метод

45. Метод прогнозирования развития гиперлипидопroteinемий / Н.Ю.Коневалова, С.П.Козловская, И.А.Ядройцева, С.С.Осочук, А.Н.Шупакова, Н.Н.Янковская / Инструкция на метод 12.09.06 Регистрационный номер 070-0806

РЕЗЮМЕ

Осочук Сергей Стефанович

“Роль липопротеинов высокой плотности в реактивности липидтранспортной системы крови при развитии инфекционных воспалительных процессов”

Перечень ключевых слов: перитонит, септицемия, воспаление, липидтранспортная система, ЛПВП.

Объект и предмет исследования

Объекты – лабораторные крысы-самцы с экспериментальной септиемией и перитонитом; мужчины и женщины, больные аппендицитом и разлитым гнойным перитонитом. Предмет исследования – липидтранспортная система.

Цель работы: выявить механизмы регуляции инфекционного воспалительного процесса липопротеинами высокой плотности (ЛПВП).

Методы исследований и оборудование

Использованы описанные в научной литературе, а так же клинические методы исследования компонентов ЛТС и ЛПВП с использованием спектрофотометра СФ46, газового хроматографа ЦВЕТ 500М, центрифуг PC-6 и T23, биохимического анализатора “Solar”, γ - и β -счетчиков «Vizard» и «Beckman»; компьютерная статистическая обработка с использованием программы STA TISTICA 5.0.

Полученные результаты и их новизна

Впервые выявлены механизмы регуляции инфекционного воспалительного процесса изменением функциональной активности ЛПВП; определены отличия показателей ЛТС и ЛПВП при экспериментальной септиемии и перитоните; создана концепция участия ЛПВП в инфекционном воспалительном процессе. Определены отличия реактивности ЛТС у мужчин и женщин при аппендиците и прогностические критерии исходов генерализованного инфекционного воспалительного процесса. Утверждена инструкция на метод «Метод прогнозирования развития гиперлипидпротеинемий» (регистрационный №070-0806).

Рекомендации по использованию

Профилактические осмотры пациентов для определения риска развития вторичных гиперлипидпротеинемий. Разработка методов коррекции активности ЛПВП для ограничения активности инфекционных воспалительных процессов.

Область применения

1. Клинико-лабораторная диагностика.
2. Инфекционные болезни.

РЭЗЮМЕ

Асачук Сяргей Сцяфанавіч

“Роля ліпапратэінаў высокай шчыльнасці ў рэактыўнасці ліпідтранспартнай сістэмы крыві пры развіцці інфекцыйных запаленчых працэсаў”

Пералік ключавых слоў: перытаніт, септыцэмія, запаленне, ліпідтранспартная сістэма, ЛПВП.

Аб’ект і прадмет даследавання

Аб’екты – лабараторныя крысы-самцы з эксперыментальнай септыцэміяй і перытанітам; мужчыны і жанчыны, хворыя на апендыцыт і на разліты гнойны перытаніт. Прадмет даследавання – ліпідтранспартная сістэма.

Мэта работы: выявіць механізмы рэгулявання інфекцыйнага запаленчага працэсу ліпапратэінамі высокай шчыльнасці.

Метады даследавання і абсталяванне

Выкарыстаны клінічныя і апісаныя ў навуковай літаратуры метады даследавання кампанентаў ЛТС і ЛПВП з дапамогай спектрафатометра СФ46, газавага храматографа ЦВЕТ 500М, цэнтрыфуг РС-6 і Т23, біяхімічнага аналізатара “Solar”, γ - і β - лічыльнікаў “Vizard” і “Beckman”; камп’ютэрная статыстычная апрацоўка з выкарыстаннем праграмы STATISTIKA 5.0.

Атрыманыя вынікі і іх навізна

Упершыню выяўлены механізмы рэгулявання інфекцыйнага запаленчага працэсу з дапамогай змянення функцыянальнай актыўнасці ЛПВП; вызначаны адрозненні паказчыкаў ЛТС і ЛПВП пры эксперыментальнай септыцэміі і перытаніце; створана канцэпцыя ўдзелу ЛПВП пры эксперыментальнай септыцэміі і перытаніце. Вызначаны адрозненні рэактыўнасці ЛПВП у мужчын і жанчын пры апендыцыце і прагнастычныя крытэрыі зыходу генералізаванага інфекцыйнага запаленчага працэсу. Зацверджана інструкцыя на метад “Метад прагназавання развіцця гіперліпапратэінемій” (рэгістрацыйны №070-0806).

Рэкамендацыі па выкарыстанні

Прафілактычныя агляды пацыентаў для вызначэння рызыкі развіцця другасных гіперліпапратэінемій. Распрацоўка метадаў карэкцыі актыўнасці ЛПВП для абмежавання актыўнасці інфекцыйных запаленчых працэсаў.

Вобласць прымянення

1. Клініка-лабараторная дыягностыка.
2. Інфекцыйныя захворванні.



Siarhei S. Asachuk

«The role of high-density lipoprotein (HDL) in the reactivity of lipid transport system in the condition of infection inflammatory process development»

Key words: peritonitis, septicemia, inflammatory, lipid transport system, HDL

The object and subject of the study:

Objects- laboratory rats-males with experimental septicemia and peritonitis; patients (men and women) with appendicitis and generalized purulent peritonitis.

The subject of study: lipid transport system

The aim of study: to detect the mechanisms of inflammatory process regulation by high-density lipoprotein (HDL).

The methods of study and equipment:

The described methods in the scientific literature and clinical study methods of components LTS and HDL by means of spectrophotometer SF46, gas chromatograph COLOR 500M, centrifuges PC-6 and T23, biochemical analyzer "Solar", γ and β "Vizard" and "Beckman" counters have been used. Computer statistic analysis with the using of STATISTICA 5.0 program has been conducted.

The received results and innovation

Firstly mechanisms of regulation of infectious inflammatory process by the changes of HDL functional activity have been detected, define the differences of LTS and HDL values in experimental septicemia and peritonitis.

The conception of HDL participation in infectious inflammatory process has been created.

The differences of LTS reactivity in men and women in appendicitis and prognostic criteria of outcomes of generalized infectious inflammatory process have been determined.

The instruction on the method "The method of prognosis of hyperlipoproteinemia development" (registration No 070-0806) has been established by the Ministry of Public Health.

Recommendation on using:

Prophylactic examinations of patients for the determination of risk development of the secondary hyperlipoproteinemia. The elaboration of the methods of correction of HDL activity for the limitation of infectious inflammatory process activity.

The field of application:

1. Clinic and laboratory diagnostics
2. Infectious diseases.

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 03.01.07. формат 64х84, 1/16
Бумага типографская №2. Гарнитура Times New Roman.
Усл.печ.л. **26** Уч.-изд.л. **19** Тираж 60 экз. Заказ № **1512**

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет».
ЛИИ № 232 от 30.04.04
Отпечатано на ризографе в
Витебском государственном медицинском университете
210062, Витебск, пр. Фрунзе, 27
тел. (8-0212)261966